

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

KATEDRA SOCIÁLNÍ A KLINICKÉ FARMACIE

**Analýza vlivu farmakoterapie na hodnoty Na^+ ,
 K^+ a Cl^- v séru pacientů přijatých na interní
kliniku VFN Motol v období 11.4. 2004 až
25.1. 2005**

**Analysis of the effect of pharmacotherapy on serum Na^+ ,
 K^+ , Cl^- in a cohort of patients accepted on the internal
clinic of VFN Motol in the term from 11.4. 2004 to 25.1.
2005**

(rigorózní práce)

Vedoucí rigorózní práce:
Doc. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

Hradec Králové, 2011

Jana Matysová

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.

Děkuji Doc. RNDr. Jiřímu Vlčkovi, CSc. za odborné vedení, pomoc a cenné poznatky, které jsem získala během rigorózní práce. Ráda bych také poděkovala paní Janě Novotné za pomoc při získávání dat z VFN v Motole a panu Mgr. Aleši Kuběnovi za pomoc při statistickém zpracování dat.

OBSAH

1. Seznam zkratk.....	7
2. Úvod.....	8
3. Teoretická část.....	9
3.1 Vnitřní prostředí.....	9
3.1.1 Definice vnitřního prostředí.....	9
3.1.2 Kinetika vnitřního prostředí-regulace objemu buněk.....	10
3.1.3 Regulace objemu ECT.....	11
3.1.4 Regulace osmolality ECT	12
3.1.5 Zvýšení S-osmolality	12
3.1.6 Snížení S-osmolality	13
3.2 Poruchy metabolismu sodíku.....	13
3.2.1 Fyziologie.....	13
3.2.2 Vylučování Na^+ ledvinami	14
3.2.3 Zvýšení S- Na^+ (hypernatremie)	14
3.2.4 Snížení S- Na^+ (hyponatremie)	16
3.3 Poruchy metabolismu draslíku	19
3.3.1 Fyziologie.....	19
3.3.2 Vylučování K^+ ledvinami	21
3.3.3 Snížení S- K^+ (hypokalemie).....	22
3.3.4 Zvýšení S- K^+ (hyperkalemie).....	25
3.4 Poruchy metabolismu chloridů	26
3.4.1 Fyziologie.....	26
3.4.2 Snížení S- Cl^- (hypochloremie).....	27
3.4.3 Zvýšení S- Cl^- (hyperchloremie).....	28
3.5 Léčiva ovlivňující vnitřní prostředí	29
3.5.1 Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEI)	30
3.5.2 ACEI a blokátory kalciových kanálů.....	34
3.5.3 ACEI a diuretika thiazidová	35
3.5.4 Diuretika thiazidová	36
3.5.5 Diuretika kličková	38
3.5.6 Kalium šetřící diuretika	38
3.5.7 Diuretika s převážně vasodilatačním účinkem	39
3.5.8 Kalium šetřící diuretika a diuretika thiazidová.....	40
3.5.9 Beta-blokátory selektivní a thiazidová diuretika	41
3.5.10 Antagonisté AT_1 receptorů pro angiotenzin II (Sartany)	42
3.5.11 Sartany a thiazidová diuretika	42
3.5.12 Nesteroidní antiflogistika	43
3.5.13 Kortikoidy	46
3.5.14 Deriváty purinu	47
3.5.15 β_2 -Selektivní adrenomimetika	48

3.5.16	Sympatomimetika a jiná léčiva onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest	50
3.5.17	Inhibitory protonové pumpy.....	51
3.5.18	Perorální antidiabetika-deriváty sulfonylmočoviny.....	52
3.5.19	Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)	53
3.5.20	Antiepileptika	54
3.5.21	Hepariny.....	55
3.5.22	Antianemika	56
3.5.23	Kaliové sole	56
3.5.24	Imunosupresiva.....	57
3.5.25	Přehled látek a jejich vlivu na vnitřní prostředí	58
4.	Praktická část.....	60
4.1	Metoda získávání a zpracování údajů	60
4.2	Výsledky	64
4.2.1	Základní charakteristika souboru	64
4.2.2	Analýza biochemických parametrů.....	65
4.2.3	Frekvence výskytu poruch vnitřního prostředí.....	66
4.2.4	Farmakoterapie předcházející hospitalizaci.....	68
4.2.4.1	Frekvence užití látek ze skupiny inhibitorů ACE	68
4.2.4.2	Frekvence užití látek ze skupiny diuretik	69
4.2.4.3	Frekvence užití látek ze skupiny nesteroidních antiflogistik	70
4.2.4.4	Frekvence užití ostatních látek	70
4.2.5	Analýza biochemických parametrů u pacientů užívajících skupinu léčiv mající vliv na iontovou rovnováhu oproti skupině bez dané farmakoterapie	72
4.2.6	Frekvence výskytu zdravotních potíží s vlivem na minerální hospodářství	74
4.2.7	Frekvence výskytu dehydratace u pacientů užívajících diuretika.....	76
4.2.8	Multivariate GLM - závislost změny hodnot sérových hladin Na^+ , K^+ , Cl^- na přítomném onemocnění	76
4.2.9	Multivariate GLM – závislost změny hodnot sérových hladin Na^+ , K^+ , Cl^- na farmakoterapii.....	78
4.2.10	Vliv farmakoterapie na S-Na^+ hodnocený metodou regresních stromů	81
4.2.11	Vliv farmakoterapie na S-K^+ hodnocený metodou regresních stromů	81
4.2.12	Vliv farmakoterapie na S-Cl^- hodnocený metodou regresních stromů	81
4.2.13	Vliv diagnózy na S-Na^+ hodnocený metodou regresních stromů	82
4.2.14	Vliv diagnózy na S-K^+ hodnocený metodou regresních stromů.....	82
4.2.15	Vliv diagnózy na S-Cl^- hodnocený metodou regresních stromů	82
4.2.16	Vliv diagnózy a farmakoterapie na S-Na^+ hodnocený metodou regresních stromů	82
4.2.17	Vliv diagnózy a farmakoterapie na S-K^+ hodnocený metodou regresních stromů	83
4.2.18	Vliv diagnózy a farmakoterapie na S-Cl^- hodnocený metodou regresních stromů	83
4.2.19	Vliv teploty na S-Na^+ , S-K^+ a S-Cl^-	83

5.	Diskuse	85
6.	Závěr	95
7.	Přílohy	98
8.	Seznam použité literatury	107
9.	Abstrakt.....	116
10.	Abstract.....	119

1. Seznam zkratek

ACEI.....	inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu
ACTHadrenokortikotropní hormon
ADHantidiuretický hormon
ANP.....	...atriální natriuretický peptid
ATP.....adenosintrifosfát
BHP.....	..benigní hyperplazie prostaty
cAMP.....cyklický adenosinmonofosfát
ECTextracelulární tekutina
FNMFakultní nemocnice v Motole
CHSS.....	...chronické srdeční selhávání
ICT.....intracelulární tekutina
IST.....intersticiální tekutina
KMP.....klidový membránový potenciál
ORpoměr šancí
PADperorální antidiabetika
P-osmolalita.....plazmatická osmolalita
PTplazmatická tekutina
RZP.....	...rychlá zdravotnická pomoc
S-Cl ⁻sérová koncentrace Cl ⁻
S-K ⁺sérová koncentrace K ⁺
S-Na ⁺sérová koncentrace Na ⁺
S-osmolalita.....sérová osmolalita
SSRI.....inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
S-ureahladina močoviny v séru
U-Cl ⁻močová koncentrace Cl ⁻
U-Na ⁺močová koncentrace Na ⁺
U-Osm.....	..osmotická koncentrace moči

2. Úvod

Farmakoterapie, jako jeden z nástrojů sloužící k obnově, úpravě fyziologických funkcí a ke zlepšení kvality života, s sebou zároveň přináší rizika nežádoucích a vedlejších účinků, která mohou snížit účinnost léčby a v jiném směru kvalitu života naopak zhoršit. Zda daný lék konkrétnímu pacientovi podat či nepodat je tak otázkou posouzení přínosu a rizik a zhodnocení případné polypragmatie a komorbidit pacienta.

U řady léčiv je nezřídka popisován jako nežádoucí účinek i negativní ovlivnění vnitřního prostředí, na jehož udržování se podílejí voda, elektrolyty a pH a porušení rovnováhy mezi těmito složkami může vést k poruchám vnitřního prostředí. Dlouhodobější či akutně vzniklé výrazné nerovnováhy mohou vést k poškození organismu nebo dokonce až ke smrti. Proto by vždy mělo být snahou u pacientů, kteří tato léčiva užívají, hodnoty biochemických vyšetření monitorovat a předcházet poruchám vnitřního prostředí.

V naší práci se snažíme zhodnotit vliv farmakoterapie na sérové hladiny sodíku, draslíku a chloridů u pacientů přijatých v období od 11.4. 2004 do 25.1. 2005 na interní kliniku Fakultní nemocnice v Motole i s přihlédnutím ke zdravotním potížím pacienta, která sama o sobě mohou být původcem nerovnováhy vnitřního prostředí.

Cílem této rigorózní práce je zjistit, zda existuje statisticky významný vztah mezi expozicí léčivu a vznikem poruch minerálního hospodářství.

3. Teoretická část

3.1 Vnitřní prostředí

3.1.1 Definice vnitřního prostředí

Jako vnitřní prostředí se označuje tekutina, která je v těsném kontaktu se všemi buňkami organismu. Buňky z této tekutiny přijímají látky důležité pro svůj metabolismus a naopak zpětně do ní odevzdávají produkty tohoto metabolismu.

Objem a složení vnitřního prostředí musí být udržovány na konstantních hodnotách. Respektive tyto hodnoty kolísají jen v úzkém rozmezí a jsou dány dynamickou rovnováhou všech procesů, které se vnitřního prostředí týkají. Stálost vnitřního prostředí se označuje jako *homeostáza vnitřního prostředí* (Schúck, 2000).

Na udržování vnitřního prostředí se podílejí tři složky-voda, elektrolyty a pH. Tyto složky jsou na sobě navzájem závislé, nelze jednu rovnováhu oddělit od druhé (Kováč a kol., 1986).

Vnitřní prostředí lze rozdělit na extracelulární tekutinu (ECT) a na intracelulární tekutinu (ICT). ECT se dále dělí na intersticiální tekutinu (IST), která je v přímém kontaktu s jednotlivými buňkami, a na intravazální tekutinu (plazmatickou tekutinu (PT)), která se nachází v intravaskulárním prostoru. ECT a ICT jsou vzájemně odděleny buněčnými membránami s různými možnostmi pro průnik vody, iontů a jiných látek (Masopust, 1998).

Nejdůležitějšími osmoticky aktivními typy částic v ECT jsou Na^+ , Cl^- a HCO_3^- a v ICT jsou to K^+ a fosfát (Vácha, 1994).

Jak již bylo uvedeno, je snahou udržet objem a složení vnitřního prostředí v úzkém rozmezí. Dojde-li ke změně volumu nebo koncentrace elektrolytů, vzniká *porucha hospodaření s vodou a elektrolyty*.

Pro udržení normálního objemu a osmolality tělesných tekutin je důležité, aby se rovnal denní příjem solventu (vody) a solutů s denním výdejem. Protože je hlavním extracelulárním solutem Na^+ , je regulace objemu a osmolality ECT dána výhradně regulací rovnováhy vody a Na^+ (Vácha, 1994).

Plazmatická osmolalita (P-osmolalita) je hlavně určena sérovou koncentrací Na^+ (S-Na^+), tzn., že teoreticky by měla být P-osmolalita určena přísunem nebo vylučováním Na^+ při konstantním obsahu vody, ale ve skutečnosti je osmolalita dána spíše přísunem nebo ztrátami vody. Velikost ECT je určena obsahem celkového tělového Na^+ (Masopust, 1998).

3.1.2 Kinetika vnitřního prostředí-regulace objemu buněk

Nejen regulace objemu ECT je důležitá, ale pro organismus je nezbytná i regulace objemu buněk, při které se uplatňují elektrolyty, ale i nízkomolekulární látky.

Dojde-li ke *zvětšení objemu buněk*, náprava je dána výstupem některých elektrolytů a nízkomolekulárních látek z buněk do ECT. Tím dochází k poklesu osmotické koncentrace v ICT, vytváří se osmotický gradient, který určuje přesun vody z ICT do ECT a umožní tak normalizaci buněčného objemu.

V transportu elektrolytů dochází k těmto změnám:

- u většiny buněk jsou aktivovány kaliové kanály a K^+ tak ve větším množství pronikají z buněk do ECT. Dále je také zvýšen průnik Cl^- či jiných anionů z buňky do ECT,
- zvyšuje se kotransport K^+ a Cl^- z buněk do ECT,
- zvyšuje se směna K^+/H^+ a směna Cl^-/HCO_3^- , čímž se zvyšuje výstup K^+ a Cl^- z buněk do ECT,
- zvyšuje se směna Na^+/Ca^{2+} ; kalciové ionty jsou z buňky vypuzovány Ca^{2+} ATPázou,
- natriové kanály jsou inhibovány,
- je aktivována Na^+ ATPáza,
- ve větší míře dochází k výstupu organických osmolytů (sorbitol, taurin, betain).

Při *zmenšení buněčného objemu* dochází ke zvýšenému průniku elektrolytů z ECT do ICT. Tento průnik elektrolytů vyvolá zvýšení osmotické koncentrace v buňce, čímž dojde k přesunu vody z ECT do ICT.

Jsou aktivovány tyto elektrolytové transporty:

- aktivace směny Na^+/H^+ a Cl^-/HCO_3^- ; nastává tak intracelulární akumulace Na^+ a Cl^- ,
- zvyšuje se jednak kotransport Na^+ , K^+ , $2Cl^-$ a jednak kotrasport Na^+ a Cl^- ,
- zvyšuje se průnik Na^+ natriovým kanálem, což aktivuje Na^+ , K^+ ATPázu (sodíkovou pumpu),
- inhibují se kanály pro výstup K^+ a Cl^- ,
- aktivují se kotransporty Na^+ a inozitol, Na^+ a taurin, Na^+ a betain,
- inhibicí fosfodiesterázy se zvyšuje intracelulární koncentrace glycerolfosforylcholinu,
- aktivací aldoreduktázy se zvyšuje intracelulární koncentrace sorbitolu.

Protože regulace buněčného objemu transportem elektrolytů je omezena v důsledku snížení stability proteinových molekul zvýšením intracelulární koncentrace elektrolytů, podílejí se na regulaci buněčného objemu i některé organické látky. K těmto neelektrolytovým osmolytům, které buněčné proteiny nedestabilizují, se řadí hlavně sorbitol, inozitol, taurin, betain a glycerolfosforylcholin. Proteosyntéza, která je spojená se snížením intracelulární koncentrace aminokyselin, snižuje intracelulární osmolalitu. Rozklad velkých proteinových molekul naopak zvyšuje osmolalitu zvýšením intracelulární koncentrace aminokyselin. Na intracelulární osmolalitu má vliv i rozklad glykogenu na monosacharidy a rozklad tuků na triacylglyceroly.

Při změně membránového transportu elektrolytů, který ovlivňuje buněčný objem, dochází také ke změně intracelulárního pH. Při zvětšení buněčného objemu dochází ke zvýšení pH a naopak (Schück, 2000).

3.1.3 Regulace objemu ECT

Při zmenšení objemu ECT, především intravaskulárního objemu, se uplatňují vysokotlakové baroreceptory (v oblasti karotického sinu a aortálního oblouku), nízkotlakové volumoreceptory (v oblasti pravého srdce a aortálního oblouku), juxtaglomerulární aparát a neurohypofýza.

Atriální volumoreceptory a arteriální baroreceptory aktivují sympatikus, který zajistí příslušné hemodynamické změny. Juxtaglomerulární aparát je skupina buněk těsně u ledvinného glomerulu, z nichž se do krve vylučuje hormon renin. Dochází tak k aktivaci systému renin-angiotensin-aldosteron. Renin je proteolytický enzym, který štěpí dekaeptid angiotensin I, který cirkuluje v krvi. Z angiotensinu I jsou pak prostřednictvím angiotensin konvertujícího enzymu odštěpeny dva zbytky aminokyselin a vzniká tak oktaeptid angiotensin II, který je už vlastním hormonem. Působí přímou vasokonstrikci kapilární stěny, čímž udržuje krevní tlak, a dále stimuluje buňky zona glomerulosa (v kůře nadledvin) k tvorbě a sekreci aldosteronu, který podporuje retenci natria a v důsledku toho i vody. Neurohypofýza je zodpovědná za uvolňování do krve antidiuretického hormonu (ADH). Dále se inhibuje uvolňování atriálního natriuretického peptidu (ANP). ANP se tvoří v srdeční síni při roztažení síně větším objemem tekutiny v cévách a zvyšuje vylučování natria.

Kromě těchto regulačních mechanismů se uplatňují další mechanismy, z nichž významné jsou prostaglandiny, NO, systém kalikrein-kininový a endoteliny (Schück, 2000).

Prostřednictvím mechanismů popsanými výše, dochází k úpravě cirkulujícího objemu.

3.1.4 Regulace osmolality ECT

Plazmatická osmolalita (P-osmolalita) je určována $S\text{-Na}^+$. Udržuje se ve velmi úzkém rozmezí, tj. 280-290 mmol/kg.

Hodnota je udržována pomocí osmoregulačního systému, který se nachází v hypotalamu. Zde jsou uloženy osmoreceptory, které jsou schopny reagovat na změnu P-osmolality již o 2%, ať již se jedná o vzestup či pokles hodnoty P-osmolality. Při stimulaci osmoreceptorů (tj. při zvýšení hodnoty P-osmolality) dochází k uvolnění ADH z neurohypofýzy a současně se zvyšuje pocit žízně. Kromě toho samotné zvýšení P-osmolality vyvolává pocit žízně přes tzv. orofaryngeální reflex, který je aktivován suchostí sliznice v této oblasti.

Uvolnění ADH při zvýšení P-osmolality zvyšuje v distálním úseku nefronu permeabilitu pro vodu. ADH se zde váže na receptor na bazolaterální membráně a vytváří s ním komplex, který aktivuje adenylátcyklázu. Tento enzym katalyzuje přeměnu ATP na cAMP, který aktivuje proteinkinázu. Ta pravděpodobně působí na vezikuly uložené poblíž luminální membrány. Tyto vezikuly obsahují aquaporiny 2, což jsou proteinové molekuly, které zajišťují rychlý průnik vody. Vezikuly se spojí s luminální membránou a prostřednictvím aquaporinů 2 se tvoří vodní kanály, které usnadní průnik vody luminální membránou. Vodní kanály jsou endocytózou uvolněny a voda je dopravena prostřednictvím vezikulů k bazolaterální membráně, kde aquaporiny 3 umožní průnik vody z buňky do peritubulární ECT. Diuréza se snižuje, voda je zadržována organismem a P-osmolalita se snižuje (Schück, 2000).

3.1.5 Zvýšení S-osmolality

Ke zvýšení osmolality může dojít z více důvodů. Při zvýšených hodnotách dochází k přesunu vody z ICT do ECT, což vede k dehydrataci buněk. Dehydratace mozkových buněk způsobuje letargii, slabost, křeče, až koma.

- Jednou z příčin zvýšení S-osmolality může být *větší ztráta vody než NaCl* (hyperventilace, nadměrné pocení). K nadměrné ztrátě vody může dojít především u horečnatých stavů s hyperventilací. Tyto ztráty jsou zvláště významné u kojenců či pacientů v komatu, kteří nemohou podle potřeby-vlastní vůle (pocit žízně)-přijímat vodu.
- Další příčinou zvýšení S-osmolality může být *zvýšený přísun osmoticky aktivních látek* (podání hyperosmolárních roztoků elektrolytů; otrava ethanolem, glykoly, Fridexem, salicyláty; excesivní endogenní produkce neelektrolytů, např. urey při renálním selhání, glukózy u diabetického komatu).

3.1.6 Snížení S-osmolality

Při hypoosmolalitě se inhibuje uvolňování ADH, tím dochází ke zvýšené diuréze, která trvá až do úpravy osmolality. K upravení osmolality ale dochází pomocí aldosteronu, který je secernován při sníženém cirkulujícím objemu.

- Příčinou mohou být *ztráty elektrolytů* (zejména Na^+) *větší než vody* (hypoosmolární dehydratace).
- Dále ke snížení hodnoty S-osmolality může dojít *při nadměrném pocení* a současném *pití tekutiny bez elektrolytů*.
- Také při pooperačních ztrátách *tekutin hrazených isoosmolárními roztoky glukózy s nízkým obsahem elektrolytů* (30 mmol/kg NaCl) může vést ke snížení hodnot S-osmolality. Po metabolizaci glukózy nastává hypoosmolalita (Masopust, 1998).

3.2 Poruchy metabolismu sodíku

3.2.1 Fyziologie

Natrium je hlavním kationem ECT, ale nezanedbatelná část celkového natria v těle (asi 40%) se nachází i mimo ECT. Koncentrace Na^+ v ECT je okolo 140 mmol/l a asi 1-2% je vázáno na proteiny. Protože koncentrace v ICT je významně nižší než v ECT (3-35 mmol/l v závislosti na typu tkáně), vytváří se mezi ECT a ICT sodíkový koncentrační gradient, který je udržován aktivní metabolickou činností buněk. Významnou roli v udržování tohoto gradientu hraje Na^+ , K^+ ATPáza (sodíková pumpa). Sodíková pumpa vypuzuje 3 ionty Na^+ z buňky a do buňky vnáší 2 ionty K^+ .

Na^+ je přijímán potravou ve formě NaCl. Množství přijatého NaCl za den je individuální, pohybuje se v rozmezí 6-15g, což odpovídá 100-250 mmol/24 hod. Na^+ . Příjem Na^+ není nijak zvlášť ovlivňován chutí, proto příjem soli může mnohonásobně převyšovat potřebu. Natrium je z největší části vylučováno ledvinami, jinak ke ztrátám dochází také fekálním vylučováním (5 mmol/24 hod.) nebo při zvýšeném pocení. Ztráty natria potem jsou variabilní, protože koncentrace Na^+ v potu velmi kolísá a závisí na stupni adaptace organismu na horké prostředí. Pokud jsou extrarenální ztráty natria fyziologické, lze je zanedbat, a pak močové vylučování natria odpovídá jeho příjmu potravou a tekutinami.

Protože je Na^+ hlavním kationem ECT a spolu s doprovázejícími anionty tvoří největší část osmoticky aktivních látek v ECT, je regulace homeostázy Na^+ spojená s regulací objemu ECT. Na^+ je tedy odpovědný za objem ECT.

Změny $S\text{-Na}^+$ nasvědčují poruchám vodního hospodářství a osmoregulace (Schúck, 2000; Masopust, 1998).

3.2.2 Vylučování Na^+ ledvinami

Natriové ionty se volně profiltrují přes glomerulární membránu. Jejich koncentrace v glomerulárním ultrafiltrátu je stejná jako v séru.

V *proximálním tubulu* se zpětně resorbuje 50-70% profiltrovaného množství. Na^+ se do tubulární buňky dostává díky transportéru směnou za H^+ , které vznikají disociací H_2CO_3 na H^+ a HCO_3^- pomocí intracelulární karboanhydrázy. Vzniklé bikarbonátové ionty jsou dále využity k transportu Na^+ do peritubulární tekutiny pomocí karboanhydrázy uložené na bazolaterální membráně tubulární buňky. Na^+ je také aktivně vypuzovaný do peritubulární ECT výměnou za K^+ pomocí sodíkové pumpy, která tak zajišťuje vysokou intracelulární koncentraci K^+ . Voda a Cl^- sledují pohyb Na^+ pasivně. Na^+ může též pronikat pasivně intercelulárními štěrbinami.

V *tlusté části Henleovy kličky* je transport Na^+ do tubulární buňky umožněn pomocí kotransportu Na^+ , K^+ a 2Cl^- . Tento kotransportér je ovlivnitelný furosemidem.

V *distálním tubulu* se Na^+ dostává do tubulární buňky pomocí kotransportéru Na^+ a Cl^- , který je ovlivnitelný thiazidovými diuretiky.

Ve *sběrných kanálcích* umožňuje přesun Na^+ z tubulu do peritubulární ECT sodíkový kanál. Aktivita tohoto kanálu je ovlivnitelná amiloridem (Schúck, 2000).

3.2.3 Zvýšení $S\text{-Na}^+$ (hypernatremie)

Jako hypernatremie je označován stav, při němž stoupne sérová koncentrace Na^+ nad 144 mmol/l (Masopust, 1998).

➤ ***Hypernatremie s dehydratací (hypovolemií)***

Jednou z příčin hypernatremie je zvýšená ztráta vody bez Na^+ . To znamená, že se jedná o *dehydrataci s hypernatremií*. Tento stav je dán převážně poruchou metabolismu vody. (Nejedná se tak o dehydrataci podmíněnou zvýšenou ztrátou vody a Na^+). K deficitu vody může docházet u kojenců či pacientů v komatu, u nichž se nemůže uplatnit pocit žízně. Stejně tak ale mohou nedostatkem vody trpět i staří pacienti při vědomí, u nichž je ale snížený pocit žízně. Dále k nedostatečnému příjmu vody může docházet u lidí s postižením CNS, nebo u jedinců s poruchami polykání při patologických

stavech v dutině ústní. U starších pacientů se deficit vody může projevit poruchou psychického stavu, která může být mylně považována za projev mozkové aterosklerózy. Při deficitu vody se mohou dále objevit bolesti hlavy, malátnost, křeče až kóma. Dehydratace se projevuje suchostí sliznic a sníženým kožním turgorem. Tyto projevy dehydratace mohou být obtížně odhadnuty u pacientů, kteří dýchají ústy či u starých pacientů, u nichž se zpomaluje vyrovnávání kožní řasy v důsledku stařeckých změn v kůži. Dále se snižuje diuréza a vytváří se hypertonická moč. I zde se ale musí brát v úvahu, že hodnota močové osmolality závisí na věku (koncentrační schopnost ledvin s věkem klesá). Také u pacientů se současným postižením funkce ledvin (např. u pacientů s BHP či starších žen s chronickou infekcí močových cest) může dojít k určitým změnám v hodnotách. Hypernatremie je dále spojena se zvýšením S-osmolality, musí být však posouzeno, zda není zvýšena glykémie či sérová hladina močoviny (Schück, 2000).

K dehydrataci s hypernatremií může dojít i při zvýšených ztrátách vody extrarenální nebo renální cestou:

a) Zvýšené ztráty extrarenální

Ke zvýšeným ztrátám extrarenálním může dojít při *hořčnatých stavech spojených se zvýšeným perspiratio insensibilis a pocením*. K těmto ztrátám většinou dochází při infekčním onemocnění, kdy ztráty vody jsou nedostatečně hrazeny. Při pocení dochází i ke ztrátám elektrolytů, tyto ztráty ale nepřevyšují ztráty vody. Ke ztrátám vody může dojít i při *zvracení*, kdy koncentrace Na^+ ve zvracích je nízká. Další možností extrarenální ztráty vody jsou *velké průjmy*, při nichž obvykle dochází ke ztrátám vody i Na^+ , ale v některých případech mohou být ztráty vody výrazně vyšší než ztráty Na^+ .

b) Zvýšené ztráty renální

Ke zvýšeným renálním ztrátám vody dochází při centrální či nefrogenním diabetu insipidu nebo při nenatriové osmotické diuréze. Při *diabetu insipidu* vzniká hypernatremie jako důsledek nedostatečného hrazení ztrát tekutin (hypotonické moče). Diabetes insipidus je patologický stav, při němž je nedostatečně produkován ADH (centrální diabetes insipidus) či tubuly mají sníženou citlivost k ADH (nefrogenní diabetes insipidus). Příčinou *nenatriové osmotické diurézy* je vzrůst sérové koncentrace nenatriového solutu (např. glukózy, močoviny, manitolu). Ledvinami je pak vylučováno více vody než Na^+ (Schück, 2000).

➤ Hypernatremie při normální hydrataci

K hypernatremii může docházet i při *normálním hydrataci*, eventuálně *při lehké hyperhydrataci*. Příčinou může být:

- nesprávné terapeutické *užití hypertonických roztoků NaCl* v infuzi či nevhodně zvolené množství roztoku NaHCO_3 při infuzní léčbě metabolické acidózy,
- *primární hyperaldosteronismus* (Connův syndrom), jenž se vyznačuje nadprodukcí aldosteronu a jehož příčinou nejčastěji bývá nezhoubný nádor nadledvin. Sekrece aldosteronu není zpětnovazebně regulována. Vzniká hypokalemie, zvyšuje se hydrogenuhličitan v plazmě. Močová koncentrace Na^+ (U-Na^+) je zprvu nízká, později vzrůstá (Masopust, 1998).

➤ **Idiopatická hypernatremie**

S-Na^+ může být i trvale zvýšena bez známé příčiny, jedná se o tzv. *idiopatickou hypernatremii*. Pravděpodobně je to způsobeno tím, že osmotická regulace je nastavena na vyšší hodnoty (Schück, 2000).

3.2.4 Snížení S-Na^+ (hyponatremie)

Jako hyponatremie je označován stav, při němž klesne sérová koncentrace Na^+ pod 137 mmol/l (Masopust, 1998).

Pokles hodnot S-Na^+ může být dán ztrátami Na^+ nebo/a ziskem vody. Klesne-li S-Na^+ pod 125 mmol/l během 48 hodin, jedná se o *akutní hyponatremii*, která se projevuje nauzeou, zvracením, bolestmi hlavy. Při větších hyponatremiích se může objevit i psychická dezorientace, poruchy vědomí až kóma. Je-li rozvoj hyponatremie pomalejší, jedná se o *chronickou hyponatremii*. Ta se projevuje spavostí, křečemi. Mortalita chronické hyponatremie je výrazně nižší (méně než 10%) než mortalita u těžkých akutních hyponatremiích (S-Na^+ menší než 120 mmol/l) spojená s edémem mozku (Schück, 2000).

Pseudohyponatremie je stav, kdy laboratorní výsledky ukazují na hyponatremii, ve skutečnosti je ale zvýšena nevodná fáze plazmy (proteiny, lipidy), tudíž zastoupení vody v plazmě je nižší. Na^+ se distribuuje jen ve vodné fázi, a proto množství sodíku na 1 ml plazmy je nižší (Saunders, 1994).

Diferenciálně diagnostický postup při rozpoznávání příčiny hyponatremie

Při hodnocení hyponatremie je důležité neopomenout hodnotu S-osmolality. Zohlednění S-osmolality umožní vyloučit pseudohyponatremii,

kteřá není spojena s nebezpečím edému buněk. O pseudohyponatremii se jedná tehdy, je-li ***S-osmolalita normální***.

Je-li ***S-osmolalita snižená***, pak se dále posuzuje $U\text{-Na}^+$. Je-li hodnota $U\text{-Na}^+$ *menší než 20 mmol/l*, příčinou hyponatremie při hypovolemii může být např. zvracení, průjem; při euolemii akutní přetížení vodou; při edémových stavech jaterní cirhóza, nefrotický syndrom či městnané srdeční selhání. Je-li $U\text{-Na}^+$ *větší než 20 mmol/l*, příčinou hyponatremie při hypovolemii může být užívání diuretik, nefropatie spojené se snížením tubulární resorpce Na^+ , deficit mineralokortikoidů a glukokortikoidů atd.; při euolemii může být příčinou hyponatremie chronické předávkování vodou.

Je-li ***S-osmolalita zvýšená***, pak se jedná o hypertonickou hyponatremii (např. při hyperglykemii) (Schück, 2000; Masopust, 1998).

➤ ***Hyponatremie při současné dehydrataci (hypovolemii)***

Hyponatremie je v tomto případě dána relativně většími ztrátami Na^+ než vody. Rozlišují se dvě podskupiny podle mechanismů vedoucích k daným změnám:

a) Zvýšené ztráty extrarenální

Hypovolemie může být způsobena zvracením, průjemem či nadměrným pocením. Pokud ztráty vody jsou hrazeny tekutinami s nízkým obsahem elektrolytů, dochází k hyponatremii a hypoosmolalitě. Kromě pití vody bez elektrolytů způsobuje hyponatremii i zvýšená sekrece ADH, která je daná hypovolemií. Zvýšená sekrece ADH vede ke zvýšené retenci vody a tedy k naředění S-Na^+ .

Protože hypovolemie sekreci ADH stimuluje a hypoosmolalita naopak inhibuje, dochází zde k rozporu v signálech pro sekreci ADH. Organismus však dává přednost účinku hypovolemie, proto se i při hypoosmolalitě zvyšuje sekrece ADH.

U tohoto druhu hyponatremie je $U\text{-Na}^+$ nízká (menší než 20mmol/l) a osmotická koncentrace moči ($U\text{-Osm}$) je větší než 400 mOsm/kg H_2O .

b) Zvýšené ztráty renální

- Léčení diuretiky. Hyponatremii mohou způsobit hlavně thiazidová diuretika, méně častěji pak kličková. Hyponatremii mohou diuretika způsobit třemi způsoby: pro hypovolemii, deplecí K^+ , snížením zpětné resorpce NaCl v dilučním segmentu nefronu.
- Renální onemocnění. Polyurická fáze chronické renální insuficience, polyurická forma akutního selhání, polycystické ledviny a jiná renální onemocnění mohou vést k velkému snížení tubulární resorpce Na^+ . Ke zvýšeným renálním ztrátám Na^+

může docházet i u pacientů s transplantovanou ledvinou, kdy tubulární transport Na^+ je postižen v souvislosti s postischemickým postižením ledvin a tubulotoxickým působením některým farmak.

- Deficit mineralokortikoidů a glukokortikoidů (např. Addisonově chorobě). Hyponatremie je v tomto případě spojená se zmenšením objemu ECT, protože nedostatek aldosteronu vede ke zvýšenému močovému vylučování Na^+ a zároveň i vody. Hyponatremie je i doprovázená hyperkalemií, protože kromě snížení tubulární resorpce Na^+ v důsledku nedostatku aldosteronu dochází ke snížení tubulární sekreci K^+ .
- Pseudohypoaldosteronismus. U pacientů s pseudohypoaldosteronismem mohou být nalezeny vysoké plazmatické hladiny aldosteronu, ale protože citlivost tubulárních buněk na aldosteron je snížena, dochází ke změnám tubulárního transportu Na^+ a K^+ .

U těchto druhů hyponatremie s hypovolemií podmíněnou zvýšenými renálními ztrátami Na^+ je U-Na^+ zvýšená (vyšší než 20 mmol/l) a hodnota U-Osm je menší než 400 mOsm/kg H_2O .

➤ ***Hyponatremie při normálním stavu hydratace („euvolemická“ hyponatremie)***

Hyponatremie tohoto typu je dána dilucí Na^+ v ECT. V organismu je množství Na^+ normální, ale je lehce zvýšen objem celkové vody.

Příčinou může být:

- syndrom nepřiměřené sekrece ADH (SIADH). SIADH je způsoben např. poškozením mozku (hypothalamového centra) nebo zvýšenou sekrecí ADH ze zadního laloku hypofýzy (při tumoru, encefalitidě apod.) nebo ektopickou tvorbou v některých tumorech nebo z důvodů postoperačních poruch atd. K hyponatremii dochází pro retenci vody.
- některá farmaka potencující účinek ADH. Mezi tato léčiva jsou řazena např. nesteroidní antirevmatika, cyklofosamid, klofibrát, chlorpropamid, thiazidová diuretika.
- velký příjem vody. Při polydipsii dochází k diluci Na^+ v ECT.

➤ ***Hyponatremie při současném zvětšení objemu ECT (hypervolemická hyponatremie)***

Při nedostatečném renálním vylučování Na^+ dochází ke zvětšení objemu ECT. Retence Na^+ je spojena s retencí vody, což vede k otokům.

K tomuto typu hyponatremie dochází především u pacientů se srdečním selháním, jaterní cirhózou a nefrotickým syndromem, pokud základní nemoc trvá delší dobu či se jedná o špatný nutriční stav. Zprvu je expanze ECT normonatremická, protože retence Na^+ a vody probíhá v míře odpovídající normálním podmínkám. Hyponatremie nastává v důsledku:

- neúměrně velkému příjmu vody, který nemůže být vyloučen při současné vyšší produkci ADH,
- snížení aktivity sodíkové pumpy při malnutrici, čímž je Na^+ nedostatečně čerpán z buněk,
- zpomalené metabolické inaktivace ADH (u chronických jaterních onemocnění).

U-Osm je v těchto případech obvykle větší než 350 mOsm/kg H_2O , U- Na^+ je menší než 20 mmol/l.

Při extrémně nízkých hodnotách glomerulární filtrace, ke kterým může dojít při akutním či chronickém selhání ledvin, může také dojít k rozvoji hypervolemické hyponatremie. Nemocní často trpí větší žízní, což vede k zvýšenému příjmu vody. Stimulem pro pocit žízně je angiotensin II.

U-Osm je menší než 350 mOsm/kg H_2O a U- Na^+ je větší než 20 mmol/l (Schück, 2000; Masopust, 1998).

➤ ***Hyponatremie z nedostatečného přívodu Na^+***

Nesmí se opomenout ani hyponatremie způsobená nedostatečným přívodem Na^+ (ve formě NaCl). Tento typ hyponatremie z nedostatečného příjmu je ale velmi vzácný (Masopust, 1998).

3.3 Poruchy metabolismu draslíku

3.3.1 Fyziologie

Většina K^+ se nachází uvnitř buněk (98%), je tedy hlavním intracelulárním kationtem. Aniontovým partnerem K^+ jsou organické makromolekulární fosfáty. Koncentrace K^+ v ICT je kolem 100-140 mmol/l, kdežto v ECT je to asi 4 mmol/l.

Význam K^+ spočívá především v tvorbě a udržení klidového membránového potenciálu (KMP). Jsou zde dva důležité faktory vedoucí ke KMP. Prvním z nich je Na^+ , K^+ ATPáza, která zajišťuje přenos tří Na^+ ven z buněk a dvou K^+ do buněk. Tento transport je označován za elektrogenní, protože z buňky je transportováno více pozitivních iontů, než je dovnitř transportováno. Druhým faktorem je průnik K^+ ven z buňky, který je dán koncentračním gradientem. Vstup Na^+ do buněk je omezen, protože

permeabilita membrány je daleko nižší pro Na^+ než pro K^+ . Díky těmto procesům je ICT elektronegativní. KMP je důležitý pro řadu biologických dějů, hlavně pro činnost svalových buněk včetně myokardu (Saunders, 1994).

Další význam K^+ spočívá v nutnosti jeho přítomnosti v cytoplazmě pro proteosyntézu a syntézu glykogenu. K^+ je kofaktorem mnoha enzymů (Vácha, 1994).

Kromě sodíkové pumpy a transportu K^+ přes membránu díky koncentračnímu gradientu se uplatňuje v přenosu K^+ mezi ICT a ECT i směny Na^+/K^+ a K^+/H^+ , jež nejsou spojeny se změnami osmolality ICT a ECT. Se změnami osmolality je spojen transport K^+ a Cl^- z buněk do ECT, kdy dochází ke snížení osmolality v ICT, a tedy transportem vody z buněk a transport Na^+ , K^+ , 2Cl^- z ECT do buňky, který působí opačně (Schück, 2000).

Kromě toho, že je K^+ spřažen s transportem elektrolytů, ovlivňuje i transport neelektrolytů, a to buď přímo (např. interakcí s přenašečem pro cukry v tenkém střevě), nebo nepřímo ovlivněním membránového napětí (Vácha, 1994).

Distribuce K^+ je také ovlivněna hormony, stavem acidobazické rovnováhy, sodíkovou pumpou, rozpadem či produkcí buněk, hyperosmolalitou a aldosteronem.

Inzulin způsobuje přesun K^+ z plazmy do buněk, a podobně působí i adrenalin. Dochází tak ke snižování S- K^+ .

Při změnách acidobazické rovnováhy se uplatňuje v celkové bilanci směna K^+/H^+ . Při alkalóze dochází k přesunu K^+ z ECT do ICT, naopak acidóza zvyšuje únik K^+ z ICT do ECT (Masopust, 1998), záleží však na tom, která látka podmiňuje vzestup koncentrace $[\text{H}^+]$. V případě anorganické kyseliny dochází k výměně H^+ za K^+ , tedy výměna „kationt za kationt“, jedná-li se o zvýšení $[\text{H}^+]$ organickou kyselinou, pak její aniont může pronikat z ICT do ECT společně s H^+ . Nejedná se tedy o směnu iontů na buněčné membráně a tedy ani K^+ se nebude transportovat z ICT do ECT (Schück, 2000).

Sodíková pumpa je důležitá pro udržování koncentrace K^+ v plazmě. Může být stimulována aldosteronem, insulinem, katecholaminy.

Při traumatech, ischemiích může docházet k rozpadu buněk, čímž se uvolní intracelulární zásoby K^+ , což vede k hyperkalemii. Naopak při rychlé proliferaci buněk se nabírá K^+ do nově vznikajících buněk, což může vést k hypokalemii.

Také hyperosmolalita může vést k vzrůstu plazmatické koncentrace K^+ . Příkladem je hyperglykémie. Voda proudí podle osmotického gradientu a strhává s sebou K^+ do ECT (Vácha, 1994).

Aldosteron může působit snížení S- K^+ i extrarenálně, pokud je podán pacientům se sníženou produkcí aldosteronu a při současné hyperkalemii.

Aldosteron stimuluje průnik K^+ z ECT do ICT. U zdravých pacientů pokles $S-K^+$ prostřednictvím aldosteronu není tak výrazný (Schück, 2000).

Dostatečný přívod K^+ je zajištěn potravou (maso, zelenina). Vstřebávání K^+ se uskutečňuje v tenkém střevě. Pokud ledviny fungují tak, jak mají (regulace vylučování K^+ ve sběrných kanálcích je zachována), nehrozí hromadění K^+ v těle, ani při nadměrném přívodu (Masopust, 1998).

3.3.2 Vylučování K^+ ledvinami

Vylučování K^+ je uskutečňováno hlavně ledvinami. K^+ v glomerulech volně proniká do ultrafiltrátu.

V *proximálním tubulu* je koncentrace K^+ v tubulární tekutině téměř stejná jako v ultrafiltrátu, ale na konci tubulu dochází k resorpci K^+ . Na průniku K^+ se (jako ve všech úsecích nefronu) podílí sodíková pumpa umístěná na bazolaterální membráně, která umožňuje vstup K^+ do buněk. Průnik K^+ z buňky zajišťují kaliové kanály na apikální a bazolaterální membráně. Transport K^+ je zajišťován i pasivně intracelulárními štěrbinami.

V *tlusté části ascendentního raménka Henleovy kličky* je transport K^+ zajištěn kotransportem Na^+ , K^+ , $2Cl^-$ z lumen do buňky, jenž pro svou činnost vyžaduje dostatečnou koncentraci K^+ v tubulární tekutině (která je zajištěna kanálem ROMK, jímž proniká K^+ z buněk do tubulární tekutiny) a intracelulární koncentrací Cl^- (která závisí na transportu Cl^- chloridovým kanálem na bazolaterální membráně).

V *distálním tubulu* je K^+ transportován kaliovým kanálem ROMK a kotransportem K^+ a Cl^- z buňky do lumen.

V *kortikální části sběrných kanálů* se transport K^+ uskutečňuje kanálem ROMK, kotransportem K^+ a Cl^- (probíhající z buněk do tubulární tekutiny), směnou K^+/H^+ (K^+ jde do buňky) a opět se zde uplatňuje i sodíková pumpa na bazolaterální membráně, která zajišťuje vysokou koncentraci K^+ v buňce (Schück, 2000). Sekrece K^+ do moče ve sběrných kanálcích je zodpovědná za proměnlivost vylučování K^+ močí. Rozhodují tři charakteristiky: 1.) negativní transepiteliální rozdíl potenciálů (podporuje sekreci K^+), 2.) chemický gradient podporující pohyb K^+ z buňky do lumen, 3.) permeabilita pro K^+ luminální membrány (Vácha, 1994).

Renální vylučování K^+ je ovlivněno aldosteronem a plazmatickou koncentrací K^+ . Vzestup plazmatické koncentrace K^+ přímo stimuluje sekreci aldosteronu z kůry nadledvinek, který aktivuje sodíkovou pumpu v bazolaterální membráně a zvyšuje permeabilitu luminální membrány pro K^+ . Dále také aldosteron zajišťuje vychytávání Na^+ sliznicí tlustého střeva a naopak ztráty K^+ . Vzestup plazmatického K^+ způsobí přesun K^+ do ICT a

podporuje sekreci K^+ (Masopust, 1998). Kromě aldosteronu a plazmatické koncentrace K^+ se na výdeji draslíku podílí i rychlost toku tubulární tekutiny (je-li rychlost malá, koncentrace K^+ roste a omezuje jeho pasivní výstup) a reabsorpce sodíku bez doprovodného aniontu. (Na^+ při resorpci za sebou nechává pomaleji se resorbující Cl^- , což vyvolá elektronegativní transepiteliální gradient. Lumen je tak negativní a podporuje tak sekreci K^+ a H^+ . Ještě méně schopen prostupu než Cl^- je HCO_3^-) (Vácha, 1994).

3.3.3 Snížení S- K^+ (hypokalemie)

Hypokalemie je stav, při němž poklesne S- K^+ pod 3,6 mmol/l (Masopust, 1998). Hypokalemie může vznikat akutně, jež často vzniká zvýšeným přestupem K^+ do buněk (např. při zvýšené aktivitě katecholaminů), nebo se může jednat o chronickou hypokalemii, která je dána renálními či extrarenálními ztrátami K^+ (Vácha, 1994).

Hypokalemie se projevuje svalovou slabostí, křečemi až paralýzou, srdečními arytmiemi a změnami na EKG (extrasystoly, vysoká vlna P, zkrácení úseku PQ, deprese úseku ST, zvýšení vlny U až splynutí s vlnou T). Při postižení gastrointestinálního traktu může docházet k meteorismu, při postižení dýchacích svalů se objevují dechové obtíže. Hypokalemie také způsobuje poruchu vylučování insulinu (Schüick, 2000).

Hlavními příčinami hypokalemie jsou:

➤ ***Zvýšený vstup K^+ do buněk (akutní hypokalemie)***

- Vstup K^+ do buněk může být zvýšen stimuly β_2 -adrenergního typu (hlavně adrenalinem). Adrenalin se podílí na akutním zvládnutí K^+ zátěže. Při extrémním stresu (např. u infarktu myokardu) se můžeme setkat s poklesem plazmatické koncentrace K^+ až o 1,0 mmol/l.
- Také insulin zvyšuje přesun K^+ do buněk a je tak důležitý pro uložení draslíkové zátěže.
- Produkce nových buněk také zvyšuje vstup do buněk (viz. výše).
- Další příčinou je akutní metabolická a respirační alkalóza (pozn.: u respiračních acidobazických poruch jsou ale změny koncentrace K^+ malé). Zvýšené pH v krvi způsobí výstup H^+ z ICT do ECT, naopak Na^+ a K^+ přechází z ECT do ICT. U chronické alkalózy ještě navíc dochází ke ztrátám K^+ do moče v distálním tubulu.

➤ ***Zvýšené ztráty K^+ (chronické hypokalemie)***

1) Renální ztráty:

- Za zvýšené renální ztráty K^+ může být zodpovědný **nadbytek mineralokortikoidů**. Pokud mají pacienti **hypertenzi** a **metabolickou alkalózu**, může se jednat o **primární nadbytek mineralokortikoidů**. U zvýšeného krevního tlaku se dále posuzuje renin, jeho zvýšení či snížení. Pokud je **zvýšená hladina aldosteronu a zvýšená reninová aktivita**, pak se může jednat o stenózu arteria renalis či primární hyperrenismus. Aldosteron stimuluje výměnu kationtů v distálním tubulu, tj. zpětnou resorpci Na^+ a exkreci K^+ a H^+ . Jedná-li se o hypertonika se **zvýšenou hladinou aldosteronu při nízké reninové aktivitě**, pak příčinou je primární hyperaldosteronismus (Connův syndrom). Nejčastější příčinou Connova syndromu je nezhoubný nádor nadledviny. Omezení přívodu $NaCl$ u tohoto onemocnění může zabránit hypokalemii.
- U pacientů s hypokalemií a **hypertenzí** může být zjištěna i **nízká nebo normální hladina aldosteronu**. Pak se může jednat o Cushingovu nemoc, tumory produkující ACTH či Liddleův syndrom, při němž dochází k hyperaktivitě Na^+ kanálu ve sběrných kanálcích (Vácha, 1994; Masopust, 1998). Glukokortikoidy mají v buňkách kortikální části sběrných kanálů afinitu k aldosteronovým receptorům. Za normálních podmínek se ale mineralokortikoidní účinek glukokortikoidů nemůže projevit, protože po proniknutí glukokortikoidů do nitra buněk jsou inaktivovány 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenázou a nemohou se tak navázat na aldosteronové receptory. K vazbě glukokortikoidů na aldosteronové receptory může dojít při nedostatečné aktivitě tohoto enzymu, či při velkém množství glukokortikoidů, nebo je-li přítomen inhibitor 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenázy (např. lékořice) (Schück, 2000).
- K primárnímu nadbytku mineralokortikoidů může vést i podávání kortikosteroidů ve vysokých dávkách.
- U pacientů s hypokalemií, **metabolickou alkalózou a normálním krevním tlakem** se dále posuzuje, zda pacienti mají (Cl^- více než 10 mmol/24 hod.) či nemají (Cl^- méně než 10 mmol/24 hod.) chloridy v moči. **Nízké vylučování Cl^-** močí ukazuje na zvracení. Zvracení vede ke ztrátám Cl^- a H^+ , v krvi zůstává HCO_3^- , což vyvolá výstup H^+ z ICT do ECT a vstup Na^+ a K^+ do buněk, který vyvolá hypovolemii. Hypovolemie zvyšuje sekreci aldosteronu. Ztráty K^+ močí se zvyšují.
- **Zvýšené vylučování Cl^-** močí (a zároveň hypokalemie, metabolická alkalóza, normotenze) ukazuje na Bartterův syndrom, Gitelmanův syndrom, osmotickou diurézu, abusus diuretik či užívání některých farmak (Masopust, 1998; Vácha 1994). U Bartterova syndromu se jedná o genetický defekt přenašeče Na^+ , K^+ , $2Cl^-$ kotransportu v Henleově klíče. Aktivita tohoto kotransportu může být ovlivněna i

mutací genu pro chloridový kanál či mutací genu pro K^+ -kanál. Při tomto syndromu dochází k poruše koncentrování moči, natriuréze, hypokalemii a hypotenzi při zvýšené tvorbě reninu a aldosteronu. Ledviny produkují velké množství prostaglandinů, které vyvolávají životu nebezpečnou periferní vazodilataci. Gittelmanův syndrom je mírná forma Bartterova syndromu (Silbernagl & Lang, 2001). Osmotická diuréza může být také důvodem zvýšeného renálního vylučování K^+ . Jedná se především o případy podmíněné glykosurií či infuzemi hypertonických roztoků manitolu. Působení diuretik je další možností hypokalemie. Jedná se hlavně o thiazidová nebo kličková diuretika. U některých farmak dochází k tomu, že lék je vylučován jako anion, čímž zvyšuje elektronegativitu lumen, což podporuje vylučování K^+ . Mezi tyto farmaka patří např. carbenicilin (Schúck, 2000).

- Další příčinou zvýšeného renálního vylučování K^+ je reabsorpce Na^+ s nereabsorbovatelným aniontem. Např. při renální tubulární acidóze je snížena resorpce HCO_3^- , čímž se zvyšuje transepiteliální potenciálový rozdíl, který pak podpoří sekreci K^+ . Sekrece aldosteronu se zvyšuje. Zvyšuje se resorpce Na^+ v distálním tubulu, zvyšuje se sekrece K^+ . Hypokalemie renálního původu při metabolické acidóze se může vyvinout také při diabetické ketoacidóze. Při utilizaci glukosy se do buněk dostává K^+ . Podporuje se tak hypokalemie, která je dále prohloubena ztrátami K^+ strhávanými spolu s anionty ketolátek vylučovaných močí.

2) Extrarenální ztráty:

- Zvýšené extrarenální ztráty K^+ mohou být způsobeny průjmy, píštěly, žlučovými nebo pankreatickými drény. Při průjmech je zvýšená ztráta vody, elektrolytů, HCO_3^- , bývá sklon k acidóze. Průjmovité sekrety mají poměrně vysokou koncentraci K^+ (Masopust, 1998; Vácha, 1994).
- Ke ztrátám K^+ může také docházet při nadměrném pocení. Množství K^+ v potu sice není tak velké, ale při déle trvajícím pocení k hypokalemii dochází, i když tento typ hypokalemie není tak častý. Na to je třeba pamatovat u osob pracujících v horkých provozech (Schúck, 2000).

➤ Snížený příjem

Hypokalemie při nedostatečném příjmu je vzácná. Regulační mechanismy při normální funkci ledvin přílišné hypokalemii zabraňují. Snížený příjem se projevuje za patologických situací při současných ztrátách K^+ .

3.3.4 Zvýšení S-K⁺ (hyperkalemie)

Hyperkalemie je stav, při němž S-K⁺ stoupne nad 4,9 mmol/l (Masopust, 1998).

Akutní hyperkalemie vzniká abnormální distribucí K⁺ mezi ICT a ECT. Výstup K⁺ z buněk se zvyšuje nebo se porušuje nabírání K⁺ do buněk. Chronická hyperkalemie je většinou dána sníženou renální exkrecí při renální insuficienci a/nebo hypoaldosteronismem (Vácha, 1994).

Hyperkalemie většinou probíhá asymptomaticky a prokáže se až při vyšetření elektrolytů. U těžších forem dochází ke svalové slabosti, nevolnosti až zvracení, ke svalovým záškubům, zmatenosti až kómatu. Na EKG se objevují abnormality (extrasystoly, ploché vlny P, atrioventrikulární blok, zvýšení vlny T, prodloužení úseku QT), může dojít až k fatálním arytmiím, včetně komorové fibrilace nebo k zástavě srdce (Masopust, 1998).

Příčinami hyperkalemie jsou:

➤ **Výtok K⁺ z buněk (akutní hyperkalemie)**

- Může se jednat o **pseudohyperkalemii**, kterou je třeba odlišit od pravé hyperkalemie. Pseudohyperkalemie vzniká in vitro, ve zkumavce, výtokem K⁺ z buněk, např. při zvýšeném počtu leukocytů a destiček, které uvolňují K⁺ při srážení krve na zkumavce, nebo k uvolnění K⁺ může dojít při hemolýze erytrocytů, pokud krevní vzorek není centrifugován do jedné hodiny po odběru.
- K **pravé hyperkalemii**, způsobenou nadměrným výtokem buněk, může dojít při blokádě katecholaminů, nedostatku inzulínu, při acidóze, rozpadu buněk či hyperosmolalitě-hyperglykemii.

➤ **Snížená exkrece moče (chronická hyperkalemie)**

- Ke sníženému renálnímu vylučování K⁺ dochází při **nedostatečné funkci ledvin**. Akutní renální selhání může vést k nebezpečné hyperkalemii, ale teprve až při vyřazení větší části nefronu, protože adaptační mechanismus je odolný (resorpce ve střevě se snižuje a zvyšuje se vylučování K⁺ stolicí).
- Další příčinou sníženého vylučování K⁺ močí může být **nedostatek aldosteronu**, k němuž může dojít při primární insuficienci nadledvin, hyporeninemický hypoaldosteronismus, působením inhibitorů účinku aldosteronu (K⁺ šetřící diuretika-amilorid, spironolakton) a užitím inhibitorů tvorby aldosteronu (ACEI, β₂-blokátory). Hyporeninemický hypoaldosteronismus je jednou z nejčastějších příčin hypoaldosteronismu. Často se objevuje u diabetiků, u nichž diabetická

nefropatie způsobuje sníženou renální tvorbu prostaglandinů. V důsledku toho je snížena tvorba reninu, a dále pak angiotensinu a aldosteronu. Nedostatek aldosteronu omezuje zpětnou resorpci Na^+ a zvyšuje resorpci K^+ v distálním tubulu.

➤ ***Zvýšený přísun draslíku***

K hyperkalemii ze zvýšeného příjmu K^+ dochází jen vzácně, protože při chronické zátěži draslíkem se zvyšuje exkrece K^+ močí a jeho nabírání do buněk jako adaptace na K^+ . K hyperkalemii při nadměrném požívání K^+ proto dochází většinou jen za současného defektu v exkreci K^+ (Masopust, 1998).

3.4 Poruchy metabolismu chloridů

3.4.1 Fyziologie

Cl^- je hlavním aniontem mimobuněčné tekutiny lidského těla, kde se ho nachází okolo 88% z celkového množství Cl^- , v ICT je to pak asi 12%. Cl^- většinou doprovází Na^+ , jehož pohyb sleduje pasivně. Denně se obnovuje 5-10% celkového tělového Cl^- (Masopust, 1998).

Význam Cl^- spočívá v nezbytnosti pro vodní rovnováhu, pro regulaci osmotického tlaku, pro udržení acidobazické rovnováhy, Cl^- jsou v úzkém výměnném vztahu ke kyselinám a bazím. Cl^- se podílejí na tvorbě kyseliny chlorovodíkové v žaludku (Kováč a kol., 1986).

Na Cl^- jsou bohaté parietální buňky v žaludeční sliznici a buňky potních žláz. Cl^- jsou spolu s Na^+ absorbovány v ileu a vylučování probíhá hlavně ledvinami. Koncentrace Cl^- je ovlivňována hlavně aldosteronem (Masopust, 1998).

3.4.2 Snížení $S\text{-Cl}^-$ (hypochloremie)

Hypochloremie je stav, při němž klesne hodnota $S\text{-Cl}^-$ pod 97 mmol/l. Příčinou mohou být:

➤ **Zvýšené ztráty**

1) Renální ztráty:

- Důvodem zvýšených ztrát Cl^- močí může být podávání diuretik, která působí na resorpci v místě spojení Henleovy kličky a distálního tubulu. Příkladem může být furosemid. Užíváním furosemidu se zvyšuje U-Cl^- i U-Na^+ , vysadí-li se, krátce na to dochází k poklesu U-Cl^- i U-Na^+ .
- Zvýšené ztráty Cl^- renální cestou mohou být způsobeny nadbytkem mineralokortikoidů. Může se jednat o hyperaldosteronismus, Cushingův syndrom či nádory produkující ACTH. Ke snížení $S\text{-Cl}^-$ dochází jen při současné metabolické alkalóze, která není korigovatelná podáním chloridu sodného. U metabolické alkalózy dochází ke vzestupu HCO_3^- , což způsobí pokles $S\text{-Cl}^-$, aby byla zachována elektroneutralita (Masopust, 1998).
- Snížení $S\text{-Cl}^-$ může být i důsledkem chronické hyperkapnie. Hyperkapnie je stav, který nastává při vysoké koncentraci CO_2 . Tento stav vzniká při onemocnění dýchacího ústrojí či při poruchách řízení dýchání. Jedná se o respirační acidózu. Vzestup parciálního tlaku CO_2 a následně pak vzestup Na^+ a HCO_3^- způsobí zvýšené vylučování Cl^- ledvinami a dochází k poklesu $S\text{-Cl}^-$ (Silbernagl & Lang, 2001).

2) Extrarenální ztráty:

- K extrarenálním ztrátám Cl^- může docházet prostřednictvím gastrointestinálního traktu při zvracení či drenáži žaludku. Vzniká hypochloremická hypokalemická metabolická alkalóza, kterou lze korigovat podáním chloridu sodného.

➤ **Nadměrný přívod alkálií**

Nadměrný přívod alkálií může být také příčinou snížení hodnoty $S\text{-Cl}^-$ (Masopust, 1998). Příkladem může být milk-alkali syndrom, k němuž dochází při nadměrném přívodu mléka, vápníku a antacid při léčbě peptického vředu. Vzniká hyperkalcemie a alkalóza a nastává selhávání ledvin (Vokurka & Hugo, 2000). Hypochloremie odpovídá stupni alkalózy (Masopust, 1998).

3.4.3 Zvýšení $S\text{-Cl}^-$ (hyperchloremie)

Hyperchloremie je stav, při němž je hodnota $S\text{-Cl}^-$ větší než 108 mmol/l. K příčinám jsou řazeny:

➤ ***Snížené ztráty***

- Ke zvýšení $S\text{-Cl}^-$ může dojít při renální tubulární acidóze. Může se jednat o renální tubulární acidózu proximální (typ 2), distální (klasická či typ 1), o kombinovanou renální tubulární acidózu či renální tubulární acidózu typu 4. Příčinou proximální renální tubulární acidózy může být např. Fanconiho syndrom, toxická nefropatie či sekundární hyperparatyreóza (Masopust, 1998). Fanconiho syndrom je podmíněný geneticky či toxicky a jedná se o postižení více transportních procesů spřažených s Na^+ v proximálním tubulu. Výsledkem je glykosurie, acidóza proximálního tubulu a hypokalemie. Snižuje se resorpce HCO_3^- v proximálním tubulu (Silbernagl & Lang, 2001). Snížená resorpce HCO_3^- vede ke snížení sérové koncentrace HCO_3^- . Poté dochází k novému rovnovážnému stavu, kdy se opět veškeré profiltrované množství HCO_3^- resorbuje v proximálním tubulu a projevuje se tak normální acidifikační funkce distálního tubulu. Může tak vzniknout normální kyselá moč. Při snížení sérové koncentrace HCO_3^- musí z důvodu zachování elektroneutality vzrůst $S\text{-Cl}^-$. Výsledkem je hyperchloremická metabolická acidóza s normálním „anion gap“. Anion gap je označení pro vyjádření tzv. reziduálních aniontů. Počítá se jako rozdíl mezi měřitelnými kationty a měřitelnými anionty v plazmě (Masopust, 1998).
- Distální renální tubulární acidóza může být získaná nebo se může jednat o vrozený tubulární defekt. O získanou formu se může jednat v případech imunopatologických procesů, jako je Sjögrenův syndrom, dále se může vyskytnout u Wilsonovy choroby, houbových ledvin a jaterní cirhózy. Pro distální renální tubulární acidózu je typické, že pH moče je zvýšené (nad 5,8). Pro potvrzení diagnózy se podává chlorid amonný. U zdravých jedinců pH moče po podání chloridu sodného poklesne, u jedinců s distálním typem renální tubulární acidózy ke snížení pH moče nedochází. U distální renální tubulární acidózy se v distálním tubulu sekrece H^+ snižuje, zvyšují se ztráty Na^+ , K^+ a Ca^{2+} močí. Může vznikat nefrokalcinóza či kalciová urolitiáza.
- Další možností vzniku hyperchloremie je kombinovaná renální tubulární acidóza. Jedná se o distální typ renální tubulární acidózy se sníženou proximální tubulární resorpcí HCO_3^- .

- Dalším typem hyperchloremické renální tubulární acidózy je typ 4, který je narozdíl od předchozích spojen s hyperkalemií. Typ 4 se vyskytuje v několika formách, s ohledem na to, čím je podmíněna snížená produkce aldosteronu. Důsledkem je snížená distální sekrece H^+ a K^+ . Jednou z forem může být hyporeninemický hypoaldosteronismus (např. u diabetické nefropatie). pH moče u této formy je kyselé. U typu 4 však může být i hladina reninu i aldosteronu normální, přesto se zdá být jejich nedostatek. Příčinou je snížená citlivost tubulárních buněk. Zvláštní formou renální tubulární acidózy typu 4 je forma, kdy je abnormálně zvýšená distální tubulární resorpce Cl^- . To způsobí snížení elektronegativity v lumen a tím snížení pasivní sekrece H^+ a K^+ (Masopust, 1998).
- Další příčinou hyperchloremie může být chronická hyperventilace (např. u horečky, onemocnění CNS) nebo chronická hypoxie. K hypoxii dochází při omezení přenosu kyslíku k buňce. Buňky pak kryjí svou potřebu energie odbouráváním glukózy na kyselinu mléčnou a disociace kyseliny mléčné vede k metabolické acidóze (Silbernagl & Lang, 2001).
- Ke zvýšeným hladinám Cl^- může také dojít při ztrátách HCO_3^- stolicí při průjemovitém onemocnění. Pokles sérové koncentrace HCO_3^- vyvolá vzestup sérové koncentrace Cl^- , vzniká tak hyperchloremická acidóza. Stejně důsledky mají pankreatické a střevní píštěle (Masopust, 1998).

➤ **Zvýšený příjem chloridů**

Podávání $CaCl_2$, NH_4Cl či zředěného roztoku HCl může vést k metabolické acidóze. Stejně tak ale může působit i infúzní terapie argininchloridem či lyzinhydrochloridem. Málo se také myslí na to, že některá léčiva jsou podávána ve formě hydrochloridů (Schüick, 2000).

Pseudohyperchloremie

Podávání bromidů může zvyšovat výsledné hodnoty Cl^- , protože stanovení pro chloridy nemusí být specifické (Masopust, 1998).

3.5 Léčiva ovlivňující vnitřní prostředí

Patologické změny v natremii, kalemií či chloremii mohou být důsledkem mnoha příčin, jak již bylo uvedeno výše, ale mohou být i nežádoucím účinkem léku, který pacient užívá. Protože podle odhadů zemře v USA na nežádoucí účinky léků více než 100 000 hospitalizovaných pacientů ročně (a nejinak tomu je i jinde ve světě), věnuje se nežádoucím účinkům stále větší

pozornost. Nežádoucí účinky jsou na 4. až 6.místě mezi příčinami smrti (Alušík, 2001).

V následující části jsou uvedeny skupiny léčiv, které mohou mít vliv na sérovou hladinu sodíku, draslíku a/nebo chloridů v organismu. Jedná se o seznam léčiv, která byla užívána pacienty zahrnutými do studie (viz. praktická část).

U jednotlivých léčiv jsme srovnávali informace uvedené v SPC (AISLP, verze 2006.1) a Micromedexu (2006).

3.5.1 Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEI)

ACEI jsou látky zabraňující přeměně angiotenzinu I na vazokonstrikčně působící angiotenzin II a blokují degradaci vazodilatačně působícího bradykininu. Dochází tak k poklesu periferní cévní rezistence. Blokace tvorby angiotenzinu II vede ke snížení sekrece aldosteronu, což má za následek snížení retence sodíku a vody (Vokurka & Hugo, 2000).

ACEI jsou indikovány samotná nebo v kombinaci s thiazidovými diuretiky při léčbě hypertenze. Dále jsou indikovány u nemocných se symptomatickým chronickým srdečním selháváním (CHSS), užívají se ke krátkodobé léčbě u hemodynamicky stabilizovaných pacientů během prvních 24 hodin po vzniku akutního infarktu myokardu, k léčbě onemocnění ledvin u hypertenzních pacientů s diabetes mellitus a počínající nefropatií (AISLP, 2006.1).

PERINDOPRIL

Obsažen v Prestariu.

Hyperkalemie

Při léčbě perindoprilem hypertenzních pacientů s normálními renálními funkcemi byl zaznamenán mírný, ale statisticky významný vzestup sérového draslíku (Santoni et al,1989, Zanchetti & Desche,1989). U hypertenzních pacientů užívajících perindopril může dojít ke zvýšení přibližně o 0,1 až 0,2 mmol/l. Možnost vzniku klinicky významnější hyperkalemie spojené s užíváním ACEI je větší u pacientů s renální insuficiencí. Ke zvýšení může dojít o 0,6 mmol/l i více (Santoni et al,1989).

Informace o možnosti hyperkalemie po užívání perindoprilu se v SPC (AISLP, 2006.1) shoduje s informacemi v Micromedexu (2006).

FOSINOPRIL

Obsažen v Monoprilu.

Hyperkalemie

Přechodné zvětšení o 10 % nad horní hranici normální hladiny draslíku je udáno až u 2,6 % pacientů léčených fosinoprilem, pouze u 0,1 % pacientů vede zvýšení hladin draslíku k ukončení léčby (Prod Info Monopril(R), 2003).

Hyponatremie

V SPC (AISLP, 2006.1) je navíc uvedena možnost hyponatremie během užívání fosinoprilu.

Informace o hyperkalemii se v SPC (AISLP, 2006.1) a Micromedexu (2006) shodují, o možnosti vzniku hyponatremie je zmíněno jen v SPC (AISLP, 2006.1).

RAMIPRIL

Obsažen v Tritace.

Hyperkalemie

Přibližně u 1 % pacientů se rozvine hyperkalemie (vzrůst na více než 5,7 mmol/l) (Prod Info Altace(R), 2000b).

Hyponatremie

Ramipril může také způsobit hyponatremii. Při podávání ramiprilu devíti pacientům s chronickým srdečním selháváním v dávkách 10 a 20 mg denně došlo k poklesu $S-Na^+$ ze 135 mmol/l na 129 mmol/l (Crozier et al, 1987).

Informace o možnosti hyperkalemie a hyponatremie se v obou zdrojích shodují.

LISINOPRIL

Obsažen v Daprilu, Dirotonu.

Hyperkalemie

V klinické studii se přibližně u 2,2 % pacientů s hypertenzí a u 4,8 % pacientů s CHSS užívajících lisinopril rozvinula hyperkalemie (nad 5,7 mmol/l) (Prod Info PRIVINIL(R)oral tablets, 2006). V ATLAS studii s pacienty s CHSS byl zaznamenán téměř dvojnásobný počet případů hyperkalemie (6,4 % v porovnání s 3,5 %) u vysokých dávek lisinoprilu (35 mg) oproti dávkám nízkým (2,5mg) (Medwatch, 2000).

Hyponatremie

V Micromedexu (2006) i v SPC (AISLP, 2006.1) je uvedena možnost ovlivnění natremie v souvislosti s užíváním lisinoprilu.

Informace v obou zdrojích se shodují.

TRANDOLAPRIL

Obsažen v Goptenu.

Hyperkalemie

Hyperkalemie byla častější (5,8 % oproti 2,8 %) u pacientů užívajících trandolapril než u pacientů s placebem. Prokázala to TRACE studie (Prod Info Mavik(R), 1997).

Hyponatremie

V SPC (AISLP, 2006.1) je uvedena možnost ovlivnění natremie v souvislosti s užíváním trandolaprilu.

Informace v Micromedexu (2006) a SPC (AISLP, 2006.1) se shodují v možnosti ovlivnění hladiny $S-K^+$, v Micromedexu (2006) však o riziku hyponatremie po užívání trandolaprilu uvedena není.

ENALAPRIL

Obsažen v Enapu.

Hyperkalemie

Ve skupině pacientů, jimž byl podáván enalapril, se objevila u 1 % pacientů hyperkalemie. Ta se obvykle vyřeší navzdory pokračující terapii, přesto je však ukončení terapie vyžadováno přibližně u 0,3 % pacientů. Rizikovými faktory jsou renální insuficience, diabetes mellitus a současné užívání léčiv určených k léčbě hypokalemie (suplementace draslíku, kalium šetřící diuretika) (Prod Info Vasotec(R), 2000).

Ve studii SOLVD byla hyperkalemie třikrát častější u starších pacientů s dyfunkcí levé komory (1,5 % oproti 0,5 %) než u pacientů bez této dysfunkce (Kostis et al, 1996).

Hyponatremie

Mírná až závažná hyponatremie (pokles $S-Na^+$ na méně než 105 mmol/l za 72 hod.) byla zaznamenána během užívání ACEI (kaptoprilu, enalaprilu, lisinoprilu, ramiprilu) obvykle v kombinaci s thiazidovými diuretiky (Moussa et al, 1998; Hume et al, 1990; Crozier et al, 1987; Al-Mufi & Arieff, 1985) nebo i během monoterapie ACEI (Castrillon et al, 1993). Přerušování léčby ACEI a/nebo diuretiky všeobecně vede ke zlepšení.

Omezení sekrece aldosteronu, danou potlačením produkce angotenzinu II, vede k natriuréze. To je pravděpodobný mechanismus vzniku mírné (a často asymptomatické) hyponatremie jako občasného, doprovodného účinku ACEI. Riziko vzniku závažné akutní hyponatremie stoupá u alkoholiků, u pacientů po chirurgickém zákroku, u menstuuujících žen, u pacientů s CHSS a u pacientů s AIDS (Moussa et al, 1998).

V souhrnu SPC (AISLP, 2006.1) možnost ovlivnění natremie uvedena není, SPC (AISLP, 2006.1) a Micromedex (2006) se shodují pouze u možnosti vzniku hyperkalemie po enalaprilu.

QUINAPRIL

Obsažen v Accupro.

Hyperkalemie

Hyperkalemie, kdy $S-K^+$ byla větší než 5,8 mmol/l, byla zaznamenána přibližně u 2 % pacientů. Léčba musela být z těchto důvodů přerušena u méně než 0,1 % pacientů. (Prod Info Accupril(R), 1999).

Informace v obou zdrojích se shodují.

CILAZAPRIL

Obsažen v Inhibace.

Hyperkalemie

Během léčby cilazaprilem byla zaznamenána hyperkalemie, zvláště pak u pacientů s renální dysfunkcí (Swainson et al, 1989; Carlsen et al, 1989; Sanchez et al, 1989). Vzestup $S-K^+$ na více než 5,5 mmol/l byl pozorován u 0,7 % pacientů s hypertenzí, z nichž 0,8 % bylo léčeno pro CHSS (Prod Info Inhibace(R), 1997a).

Hyponatremie

Cilazapril v denních dávkách 2,5 mg zapříčinil u 85-leté ženy po pěti týdnech léčby hyponatremii s hodnotou $S-Na^+$ 115 mmol/l. Po vysazení cilazaprilu a úpravě vnitřního prostředí byla po dvou dnech naměřena $S-Na^+$ 127 mmol/l, po šesti dnech 134 mmol/l. Přezkoumání literatury z let 1966-2000 odhalilo 14 případů, kdy ACEI vyvolal SIADH, většinou u pacientů starších 70 let. Proto se doporučuje pečlivě monitorovat $S-Na^+$, zvláště během prvních několika měsíců léčby, a to hlavně u starších pacientů (Arinzon & Lehman, 2001).

Oba zdroje se ohledně hyperkalemie shodují, v riziku hyponatremie se informace liší, riziko hyponatremie v SPC (AISLP, 2006.1) uvedeno není.

SPIRAPRIL

Obsažen v Renpressu.

Hyperkalemie

V Micromedexu (2006) je uveden obecný vztah mezi ACEI a hyperkalemií. Oba zdroje se shodují.

CAPTOPRIL

Obsažen v Capotenu, Tensiominu.

Hyperkalemie

Závažná hyperkalemie byla zjištěna u pacienta se sníženou ledvinnou funkcí na dietě s nízkým obsahem solí (Grossman et al, 1980).

V retrospektivní studii byl ambulantním pacientům podáván kaptopril s diuretiky, ale jen některým pacientům draslíková suplementa. Střední hodnoty koncentrací sérového draslíku byly bez významnějších změn (Schuna et al, 1986).

Hyponatremie

Hyponatremie byla zjištěna ve studii s kaptopilem u všech pěti pacientů s městnavým srdečním selháním (Nicholss et al, 1980).

61letý muž s městnavým srdečním selháním a hypertenzí byl přijat do nemocnice pro redukci afterloadu a s hodnotou sérového sodíku 114 mmol/l dva týdny poté, co začal s užíváním kaptoprilu. Užívání kaptoprilu bylo označeno jako příčina rozvoje hyponatremie (Al-Mufti & Arieff, 1985).

Oba zdroje se ohledně hyperkalemie shodují, riziko hyponatremie je v SPC (AISLP, 2006.1) uvedeno u Capotenu, u Tensiominu toto riziko uvedeno není.

IMIDAPRIL

Obsažen v Tanatrilu.

Hyperalemie

Během analýzy u skupiny pacientů, kterým byl podáván imidapril ve dvou různých dávkách, byl zjištěn vzestup sérového draslíku u skupiny pacientů léčených imidapilem v dávce 20 mg (vzestup 4,0 na 4,3 mmol/l a 4,2 na 4,4 mmol/l). Autoři nepovažují změny v sérovém draslíku za klinicky významné (Vandenburg et al, 1994a).

Informace v obou zdrojích se shodují.

3.5.2 ACEI a blokátory kalciových kanálů

Blokátory kalciových kanálů je skupinou látek, která blokuje vstup vápníku do buněk hladkého svalstva cév a myokardu. Užívají se zejména v léčbě vysokého krevního tlaku, poruch srdečního rytmu, anginy pectoris, poruch periferního prokrvení (Vokurka, Hugo 2000). Podávání ACEI a blokátoru kalciových kanálů je jednou z možností kombinační léčby hypertenze.

TRANDOLAPRIL a VERAPAMIL

Obsaženo v Tarce.

Hyperkalemie

Během léčby trandolapilem a verapamilem v kombinaci může dojít k vzestupu hodnot sérového draslíku, což je přisuzováno první složce-trandolaprilu (Holzgreve, 1997). Ve studii, založené na datech poskytnutých od výrobce, se hyperkalemie objevila u méně než 1% pacientů užívajících kombinaci trandolaprilu s verapamilem, což je srovnatelné s výsledky získanými při podávání trandolaprilu samotného (Prod Info Tarka(R), 2001a).

Oba zdroje se shodují.

3.5.3 ACEI a diuretika thiazidová

Současné podávání ACEI s thiazidovými diuretiky představuje jednu z možností kombinační léčby arteriální hypertenze, ke které se obvykle přistupuje v případě, že normalizace krevního tlaku monoterapií nebylo dosaženo. Kombinační léčba je vhodnější než podávání nevyšších povolených dávek jednotlivých léčivých látek (Marek, 1998).

ENALAPRIL a HYDROCHLOROTHIAZID

Obsaženy v Enapu H.

Enalapril samotný může způsobovat hyperkalemii nebo navodit hyponatremii (viz. ACEI), hydrochlorothiazid naopak způsobuje hypokalemii, dále hyponatremii a hypochloremii (viz. thiazidová diuretika).

Hypokalemie, Hyperkalemie

Hyperkalemie byla méně obvyklá u terapie enalapilem v kombinaci (u 0,1 % pacientů) v porovnání s terapií enalapilem samotným (hyperkalemie se vyskytla u 1% pacientů) (Prod Info Vaseretic(R), 2002a).

V SPC (AISLP, 2006.1) je navíc jako nežádoucí účinek uvedena vedle hyperkalemie i možnost hypokalemie, která se může rozvinout v souvislosti s thiazidovou složkou.

Hyponatremie

Hyponatremie u kombinační léčby enalapilem a hydrochlorothiazidem se může objevit následkem thiazidové složky (Prod Info Vaseretic(R), 2002a).

Hypochloremie

V souhrnu SPC (AISLP, 2006.1) je uvedena jako jeden z nežádoucích účinků Enapu H hypochloremická alkalóza.

SPC (AISLP, 2006.1) a Micromedex (2006) se v riziku hyperkalemie a hyponatremie shodují, v souhrnu SPC (AISLP, 2006.1) je navíc uvedeno riziko hypokalemie zapříčiněné thiazidovou složkou, a dále je zde uvedeno riziko hypochloremie.

QUINAPRIL a HYDROCHLOROTHIAZI

Obsažen v Accuzide.

Užívání quinaprilu samotného může vést k hyperkalemii (viz. ACEI), hydrochlorothiazid naopak způsobuje hypokalemii, dále hyponatremii a hypochloremii (viz. thiazidová diuretika).

Hypokalemie, hyperkalemie

V souhrnu SPC (AISLP, 2006.1) je riziko hypokalemie spojováno s thiazidovou složkou, zatímco quinapril může způsobit rozvoj hyperkalemie.

Hyponatremie

U kombinační léčby quinapilem s hydrochlorothiazidem může v souvislosti s thiazidovou složkou dojít k rozvoji hyponatremie (AISLP, 2006.1).

Hypochloremie

V souhrnu SPC (AISLP, 2006.1) je riziko hypochloremie při podávání kombinace quinaprilu a hydrochlorothiazidu spojováno s thiazidovou složkou.

Informace výše jsou převzaty z SPC (AISLP, 2006.1), v Micromedexu (2008) vliv na sérové hladiny draslíku, sodíku a chloru v souvislosti s kombinační terapií quinapilem a hydrochlorothiazidem popsán není.

3.5.4 Diuretika thiazidová

Thiazidová diuretika jsou jednou z nejčastěji užívanou skupinou diuretik. Diuretický účinek spočívá ve snížení reabsorpce elektrolytů z tubulů a ve zvýšené sekreci Na^+ a Cl^- . Thiazidová diuretika inhibují Na^+ , K^+ ATPázy v kortikální části Henleovy kličky (Marek, 1998).

Thiazidová diuretika se používají v léčbě arteriální hypertenze v monoterapii či v kombinaci, dále jsou indikována k léčbě edémů při městnavé chorobě srdeční, nefrotickém syndromu, při jaterní cirhóze. Dají se využít i při premenstruální tenzi a při hyperkalciurii (prevence tvorby kalciových ledvinných kamenů) (AISLP, 2006.1).

HYDROCHLOROTHIAZID

Obsažen v Hydrochlorothiazidu Léčiva.

Hypokalemie

Diuretická léčba je jednou z příčin hypokalemie. Hladina plazmatického K^+ obvykle poklesne o 0,5 až 1,0 mmol/l v závislosti na dávce diuretika. Pokles S-K^+ se projeví ve zvýšených ztrátách draslíku močí (Black, 1991; Mc Kenney et al; 1986).

Diuretiky navozená hypokalemie, kdy S-K^+ je menší než 3,5 mmol/l, se rozvíjí u 15 až 50 % pacientů s hypertenzí léčených těmito látkami (Siegel et al, 1992; Knochel, 1984; Kohvakka et al, 1982; Gilbert, 1978). Při podávání hydrochlorothiazidu jednou denně je vliv hydrochlorothiazidu na S-K^+ menší. Dochází tak k nižšímu výskytu hydrochlorothiazidem navozené hypokalemii (Mc Innes et al, 1982).

Mezi faktory, které mohou zvyšovat riziko rozvoje hypokalemie u pacientů užívajících thiazidová diuretika, je řazeno přílišné solení, metabolická alkalóza, zvýšená produkce aldosteronu, současné užívání více diuretik (Siegel et al, 1992). Hypokalemie se častěji objevuje u žen, u pacientů s nízkými hladinami K^+ již na počátku a u pacientů se současnými nízkými sérovými hladinami hořčíku (Kohvakka et al, 1982).

Hyponatremie

Diuretiky navozené těžké hyponatremie (S-Na^+ menší než 115 mmol/l) jsou relativně vzácné. Přesto však od roku 1962 do roku 1990 bylo

zaznamenáno 129 případů závažné hyponatremie, které byly způsobeny diuretiky. Thiazidy byly zodpovědné v 93 % případech, kličkové diuretikum furosemid bylo odpovědné v 6 % případech. Hyponatremie navozené thiazidy se objevily čtyřikrát častěji u žen než u mužů. Věk pacientů se neukázal důležitým faktorem v rozvoji hyponatremie (Sonnenblick et al, 1993).

U většiny pacientů se hyponatremie rozvinula během 5 až 14 dnů, u některých pacientů ale i během jednoho dne. Nadměrná aktivita ADH, hypokalemie a nadměrný příjem vody přispívají k rozvoji hyponatremie (Sonnenblick et al, 1993). Zvýšené riziko představuje teplé počasí. Riziko je zvláště pak zvýšeno u pacientů s CHSS nebo s jaterním onemocněním. Nejčastějším projevem jsou edémy, u pacientů byl zvýšen příjem tekutin a hladiny Na^+ se pohybovaly v rozmezí 103-115 mmol/l (Muller & Lann, 1991; Levine et al, 1987; Benfield et al, 1986; Bersford, 1970; Kennedy & Early, 1970).

Hypochloremická alkalóza

Během léčby hydrochlorothiazidem může dojít k hypochloremické alkalóze, která může navodit jaterní encefalopatii s nálezem zvýšeného krevního amoniaku (Sherlock et al, 1966).

Informace v SPC (AISLP, 2006.1) a Micromedexu (2006) se shodují.

CHLORTALIDON

Obsažen v Urandilu.

Hypokalemie

Chlortalidon v porovnání s hydrochlorothiazidem a furosemidem způsobil více případů zvýšených ztrát K^+ , zároveň však umožnil výraznější snížení tlaku (Ram et al, 1981a). Podávání chloridu draselného nebo kalium šetrících diuretik minimalizuje možnost deplece K^+ způsobenou chlortalidonem.

Hyponatremie

Thiazidová diuretika mohou navodit hyponatremii. Ta se nejčastěji rozvíjí během 5 až 14 dnů, avšak byly zaznamenány i případy, kdy se hyponatremie rozvinula během jednoho dne (Sonnenblick et al, 1993).

Dávky 100 mg chlortalidonu denně způsobily hyponatremii a intoxikaci vodou. Ve dvou případech (u 60 a 64letého pacienta) se symptomy rozvinuly během jednoho dne léčby chlortalidonem. Ke znovunavrácení hladin natriemie do původních hodnot dochází obvykle po vysazení chlortalidonu (Luboshitzky et al, 1978).

Hypochloremická alkalóza

Souhrn SPC (AISLP, 2006.1) uvádí jako jeden z nežádoucích účinků chlortalidonu i hypochloremickou alkalózu.

V SPC (AISLP, 2006.1) i v Micromedexu (2006) je uvedeno riziko hypokalemie a hyponatremie, riziko vzniku hypochloremické alkalózy je uvedeno jen v SPC (AISLP, 2006.1).

3.5.5 Diuretika kličková

Kličková diuretika jsou diuretika s mohutným, rychle nastupujícím účinkem. Řadí se mezi ně i furosemid, který inhibuje kotransport Na^+ a Cl^- v Henleově kličce a inhibuje zpětnou resorpci vápníku a hořčíku.

Furosemid se užívá v léčbě hypertenze se srdečním nebo renálním selháváním, při hypertenzní krizi, při léčbě akutního či chronického srdečního selhávání, k léčbě edémových stavů, při léčbě hyperkalcemie (Marek, 1998).

FUROSEMID

Obsažen ve Furonu.

Hypokalemie

Terapie furosemidem může vést k rozvoji hypokalemie. Rozsah hypokalemie je závislý na dávce. Hypokalemie se obvykle rozvíjí během prvního týdne terapie, k plnému rozvoji dochází po měsíci terapie.

Incidence hypokalemie navozené diuretiky u hypertenzních pacientů v ambulantní péči se pohybuje mezi 14-60 % (Gilman et al, 1990a).

Hyponatremie

V SPC (AISLP, 2006.1) jsou mezi nežádoucími účinky uvedeny poruchy elektrolytového hospodářství, včetně rizika hyponatremie.

Hypochloremická alkalóza

Furosemid může způsobit metabolickou alkalózu, při níž je objem ECT zmenšen (Gilman et al, 1990a, Hall & Kleiman, 1988).

V SPC (AISLP, 2006.1) je uvedeno riziko hypokalemie a hyponatremie, v Mircomedexu (2006) riziko hypokalemie a hypochloremické alkalózy.

3.5.6 Kalium šetřící diuretika

Kalium šetřící diuretika působí v distálním tubulu a ve sběrných kanálcích. Natriuretický účinek je nízký a nástup účinku je pomalejší. Do této skupiny je mimo jiné řazen spironolakton, který je specifický farmakologický antagonist aldosteronu, kompetitivně obsazuje aldosteronové receptory. Účinkuje v místě, kde dochází ke zpětné resorpci sodíku výměnou za draslík. Dochází ke zvýšené sekreci sodíku a vody a k retenci draslíku.

Užívá se v léčbě edematózních stavů spojených se sekundárním hyperaldosteronismem, zvláště při hypokalemii, dále se užívá při CHSS, při primárním hyperaldosteronismu, k léčbě hypertenze v kombinaci s jinými antihypertenzivy (AISLP, 2006.1).

SPIRONOLAKTON

Obsažen ve Verospironu.

Hyperkalemie

Bylo zaznamenáno několik případů hyperkalemie u pacientů užívajících spironolakton, včetně pacientů s renálním postižením, kteří měli vysoké plazmatické hladiny draslíku z dietních zdrojů nebo z podávání doplňků draslíku. V Boston Collaborative Drug Surveillance Program byla hyperkalemie zaznamenána u 42,1 % pacientů s urémií užívajících spironolakton a přijímajících draselná suplementa v porovnání s 2,8 % pacientů bez urémie a bez užívání suplement draslíku. Byla zaznamenána dvě úmrtí, která byla přisuzována hyperkalemii a jednalo se o pacienty, kteří užívali spironolakton a chlorid draselný. U pacientů užívajících spironolakton by se proto mělo vyvarovat podávání doplňků draslíku a zvláště u pacientů s renálním poškozením by se plazmatická koncentrace K^+ měla pečlivě monitorovat (Pongpaew et al, 1973; Udesue & Harrold; 1980, O'Reilly et al, 1987; Greenblatt & Koch-Wesser, 1973).

Hyponatremie

SPC (AISLP, 2006.1) se navíc zmiňuje o možnosti hyponatremie navozené Verospironem.

Souhrn SPC (AISLP, 2006.1) a Micromedex (2006) se shodují v informaci o riziku hyperkalemie po užívání spironolaktonu, hyponatremie je uvedena jen v SPC (AISLP, 2006.1).

3.5.7 Diuretika s převážně vasodilatačním účinkem

Do této skupiny diuretik je řazen převážně indapamid a metipamid. Působí v distálním tubulu. Tyto diuretika mají slabší diuretický účinek, ale pro svůj neutrální efekt na hladiny glykémie a lipidů jsou často podávána pacientům s diabetem mellitem a hyperlipidémií (Marek, 1998).

INDAPAMID

Obsažen v Indapu.

Hypokalemie

Data poskytnutá výrobcem ukazují, že hypokalemie se objevila u 3% a 7% pacientů užívajících indapamid v dávkách 2,5 a 5 mg. Průměrný pokles hodnot sérového draslíku po 40ti týdnech léčby indapamidem v dávkách 2,5 a 5 mg je 0,4 mmol/l a 0,6 mmol/l (Prod Info Lozol(R), 2002). Během léčby indapamidem by měly být hodnoty draslíku sledovány a ztráty draslíku doplněny podáváním kaliových solí.

Jiní autoři zaznamenali jen mírný, nevýznamný pokles draslíku u pacientů s hypertenzí užívajících indapamid v dávkách 2,5 mg denně podobu 24 měsíců (Leonetti et al, 1990; Abbou, 1985).

Podávání nízkých dávek indapamidu (1,5 mg) v tabletách s postupným uvolňováním je spojováno s nižším rizikem hypokalemie než podávání 2,5 mg indapamidu v tabletách s okamžitým uvolňováním (Asmar et al, 1999).

Hyponatremie

Hyponatremie byla zaznamenána u přibližně 3% pacientů užívajících indapamid a byla častěji pozorována u starších žen (Howes, 2002).

Hypochloremie

Během léčby indapamidem byla zaznamenána hypochloremie (Prod Info Lozol(R), 2002).

Oba zdroje se shodují.

3.5.8 Kalium šetřící diuretika a diuretika thiazidová

HYDROCHLOROTHIAZID a AMILORID

Obsaženo v Loraduru, Modureticu, Rhefluinu.

Amilorid navozuje hyperkalemii a hyponatremii (Zalin et al, 1984), hydrochlorothiazid hypokalemii, hyponatremii a hypochloremii (viz. thiazidová diuretika).

Hyperkalemie

Amilorid samotný může způsobovat hyperkalemii, která byla zaznamenána přibližně u 10 % pacientů léčených amiloridem (Prod Info Midamor(R), 96a). Pokud je amilorid kombinován s thiazidovými diuretiky, incidence hyperkalemie se redukuje na 1 až 2 % (Prod Info Moduretic(R), 98a).

Hypokalemie

Dlouhodobé užívání kombinace amiloridu a hydrochlorothiazidu (5 mg/50 mg) může být spojeno s hypokalemií (Penhall & Frewin, 1980), amilorid samotný tento efekt nezpůsobuje (Anon, 1981b).

Hyponatremie

Amilorid v kombinaci s hydrochlorothiazidem způsobuje hyponatremii (Strykers et al, 1984; Zalin et al, 1984).

Hypochloremie

V SPC (AISLP, 2006.1) je uvedena možnost rozvoje hypochloremie.

Souhrn SPC (AISLP, 2006.1) se shoduje s informacemi uvedenými v Micromedexu (2006) o riziku hyperkalemie a hypokalemie, riziku hyponatremie, o riziku hypochloremie je zmíněno jen v SPC (AISLP, 2006.1).

CHLORTALIDON a AMILORID

Obsaženo v Amiclotonu.

Chlortalidon samotný může navodit hypokalemii, hyponatremii, hypochloremii (viz. thiazidová diuretika, amilorid hyperkalemii a hyponatremii (Zalin et al, 1984)

Hyperkalemie, hypokalemie

Jak již bylo výše zmíněno, amilorid samotný může zapříčinit hyperkalemii. Chlortalidon toto riziko snižuje, jelikož sám způsobuje hypokalemii. Jedna zpráva popisuje případ 38-leté ženy, která si sama „naordinovala“ vysoké perorální dávky chlortalidonu. Rozvinula se u ní hypokalemie, kdy $S-K^+$ poklesla na 3 mmol/l (Katz et al, 1972).

Hyponatremie

Závažné hyponatremie navozené chlortalidonem ($S-Na^+$ menší než 115 mmol/l) jsou vzácné. Za více než 28 let (1962-1990) bylo takovýchto závažných případů hyponatremie zaznamenáno 129. Thiazidová diuretika (včetně chlortalidonu) byla zodpovědná v 93 % případů hyponatremie po diureticích (Sonnenblick et al, 1993).

Hypochloremie

V souhrnu SPC (AISLP, 2006.1) je také jako nežadoucí účinek uvedena hypochlorémie.

Riziko vzniku hyperkalemie, hypokalemie a hyponatremie je uvedeno v SPC (AISLP, 2006.1) i v Micromedexu (2006), riziko vzniku hypochloremie je uvedeno jen v SPC (AISLP, 2006.1).

3.5.9 Beta-blokátory selektivní a thiazidová diuretika

Beta-blokátory je skupina látek blokujících beta-adrenergní receptory. Využívají se hlavně v léčbě ischemické choroby srdeční, CHSS, hypertenze. Kombinace kardioselektivního beta-blokátoru atenololu a thiazidového diuretika chlortalidonu se využívá k léčbě hypertenze u dospělých pacientů (AISLP, 2006.1).

ATENOLOL a CHLORTALIDON

Obsaženo v Tenoreticu.

Atenolol může způsobit mírný vzestup hladin sérového draslíku, klinicky však nevýznamný (Micromedex, 2006), chlortalidon může zapříčinit hypokalemii, hyponatremii, hypochloremii (viz. thiazidová diuretika).

Hyponatremie, hypokalemie

Nežádoucí účinky dané kombinace jsou identické s nežádoucími účinky pozorovanými u jednotlivých komponent. K nežádoucím účinkům chlortalidonu patří mimo jiné hyponatremie a hypokalemie, tudíž se mohou objevit i u kombinace atenololu a chlortalidonu. Data incidence těchto nežádoucích účinků však nejsou k dispozici (Prod Info Thalitone(R), 97; Sumiye et al, 1981; Prigogine et al, 1978; Writer et al, 1982).

SPC (AISLP, 2006.1) a Micromedex (2006) se shodují.

3.5.10 Antagonisté AT₁ receptorů pro angiotenzin II (Sartany)

Sartany jsou látky s vazodilatačními účinky danými bloádou AT₁ receptorů pro angiotenzin II. Sartany jsou využívány k léčbě hypertenze, v léčbě CHSS v případě, že léčba ACEI je považována za nevhodnou (AISLP, 2006.1).

LOSARTAN

Obsažen v Lozapu, v Loristě.

Hyperkalemie

112 hypertenzních pacientů s mírnými až závažnými renálními poruchami (28 na hemodialýze) bylo 12 týdnů léčeno losartanem. U 8 až 18 % z nich došlo k poklesu hladin sérového draslíku o více než 0,5 mmol/l, zatímco u 15 až 23 % pacientů hladina sérového draslíku vzrostla o více než 0,5 mmol/l (Toto et al, 1998).

Hyponatremie

Během postmarketingového dohlížení byla po podání losartanu zaznamenána hyponatremie (Prod Info Cozaar(R), 2005).

V souhrnu SPC (AISLP, 2006.1) hyponatremie jako nežádoucí účinek uvedena není, hyperkalemie jako nežádoucí účinek je uvedena v obou zdrojích.

KANDESARTAN

Obsažen v Atacandu.

Hyperkalemie

Po podávání kandesartanu byl zaznamenán nevýrazný pokles sérového draslíku (zpravidla o 0,1 mmol/l). Jen vzácně je pokles draslíku hodnocen jako klinicky významný (Prod Info Atacand (R), 2000).

Hyponatremie

Hyponatremie spojená s terapií kandesartanem byla zaznamenána jen velmi vzácně v postmarketingových studiích (Anon, 2002).

V rizicích rozvoje hyperkalemie a hyponatremie po podávání kandesartanu se oba zdroje shodují.

3.5.11 Sartany a thiazidová diuretika

LOSARTAN a HYDROCHLOROTHIAZID

Obsažen v Lozapu H.

Losartan samotný zvyšuje sérové hodnoty draslíku a snižuje hodnoty sérového sodíku (viz. antagonisté AT₁ receptorů pro angiotenzin II),

hydrochlorothiazid způsobuje hypokalemii, hyponatremii a hypochloremii (viz. thiazidová diuretika).

Hypokalemie, Hyperkalemie

Losartan samotný může způsobovat hyperkalemii, hydrochlorothiazid hypokalemii. V klinických studiích byl zjištěn rozvoj hypokalemie ($S-K^+$ menší než 3,5 mmol/l) u 6,7 % pacientů, kteří užívali kombinaci losartanu s hydrochlorothiazidem, oproti 3,5 % pacientů užívajících placebo. Incidence hyperkalemie ($S-K^+$ větší než 5,7 mmol/l) byla 0,4 % (Prod Info Hyzaar(R), 99).

Hyponatremie

V teplém počasí se u pacientů s edematózními stavy může rozvinout hyponatremie. Je doporučováno doplňovat tekutiny spíše než podávat sole, nepatří to ale v život ohrožujících situacích (Prod Info Hyzaar(R), 99).

SPC (AISLP, 2006.1) a Micromedex (2006) se v informacích shodují.

3.5.12 Nesteroidní antiflogistika

Nesteroidní antiflogistika jsou látky inhibující cyklooxygenázu, která katalyzuje přeměnu kyseliny arachidonové na prozánětlivé mediátory. Mají analgetické, antiflogistické a antipyretické účinky.

Užívají se v léčbě revmatoidní artritidy a jiných zánětlivých revmatických onemocnění, u osteoartrózy, revmatismu měkkých tkání. Užívají se při mírné až středně silné bolesti (bolesti hlavy, zubů, svalů, menstruační bolesti atd.), při horečce, zánětech (AISLP, 2006.1).

KYSELINA ACETYLSALICYLOVÁ

Obsažena v Anopyrinu a Godasalu. (V Godasalu je navíc glycin, který zvyšuje biologickou dostupnost kyseliny acetylsalicylové).

Hypokalemie

V souhrnu SPC (AISLP, 2006.1) je u Anopyrinu uvedeno, že při předávkování Anopyrinem může docházet ke zvýšeným ztrátám draslíku. U Godasalu uvedeno není.

Hypernatremie

U Godasalu je v souhrnu SPC (AISLP, 2006.1) uvedeno, že vyšší dávky mohou vyvolat retenci natria. U Anopyrinu tato informace uvedena není. V Micromedexu informace o riziku hypokalemie či hypernatremie uvedeno není.

IBUPROFEN

Obsažen v Ibalginu, v Brufenu, v Apo-ibuprofenu.

Hyponatremie

Během podávání ibuprofenu může být vzácně zaznamenána hyponatremie. Závažná hyponatremie se rozvinula u pacienta s renální insuficiencí při dávkách 400mg ibuprofenu denně užívaného po 3 dny. Autoři uvažují, zda hyponatremie byla výsledkem retence vody navozená ibuprofenem. Ke zvýšené retenci vody docházelo hlavně při zhoršené funkci ledvin (Blum & Aviram, 1980).

V souhrnu SPC (AISLP, 2006.1) se hovoří o retenci sodíku a vody. Uvedeno však jen u Ibalginu a Apo-ibuprofenu, nikoliv však u Brufenu. Informace uváděné v SPC (AISLP, 2006.1) a Micromedexu (2006) se liší.

MELOXICAM

Obsažen v Meloxicamu.

Retence sodíku, Hyperkalemie

V souhrnu SPC (AISLP, 2006.1) v části „Zvláštní upozornění“ je uvedena retence sodíku a draslíku způsobená nesteroidními antiflogistiky obecně.

V Micromedexu (2006) informace o retenci sodíku nebo hyperkalemii uvedeny nejsou.

KYSELINA TIAPROFÉNOVÁ

Obsažena v Surgamu.

Retence sodíku, Hyperkalemie

V souhrnu SPC (AISLP, 2006.1) je jako možný nežádoucí účinek uvedena retence sodíku a hyperkalemie.

V Micromedexu (2006) informace o retenci sodíku nebo hyperkalemii uvedeny nejsou.

NIMESULID

Obsažen v Aulinu a Coxtralu.

Hyperkalemie

V souhrnu SPC (AISLP, 2006.1) je jako nežádoucí účinek uvedena hyperkalemie, která se může vzácně vyskytnout u pacientů užívajících Aulin. Tato informace je zde podána na základě provedených kontrolovaných klinických studií (přibližně 7 800 pacientů). U Coxtralu riziko hyperkalemie uvedeno není.

V Micromedexu (2006) hyperkalemie v souvislosti s nimesulidem popsána není.

INDOMETACIN

Obsažen v Indometacinu (čípky).

Hyperkalemie

U některých pacientů užívajících indometacin byla zaznamenána hyperkalemie (hlavně starších pacientů), jež měla často rozhodující vliv

na ukončení terapie indometacinem (Prod Info Indocin(R), 1999; Mactier & Khanna, 1988; Mathews & Baillie, 1986; Meier et al, 1983; Goldszer et al, 1981; Findling et al, 1980).

Hyponatremie

Hyponatremie při léčbě indometacinem byla zaznamenána u neonatálních i geriatrických pacientů (Prod Info Indocin(R), 1999; Petersson et al, 1987; Hammerman et al, 1985).

SPC (AISLP, 2006.1) s Micromedexem (2006) uvádějí riziko hyperkalemie, hyponatremie je popsána po indometacinu jen v Micromedexu (2006).

CELEKOXIB

Obsažen v Celebrexu.

Hyperkalemie

V souhrnu SPC (AISLP, 2006.1) je jako méně častý nežádoucí účinek uvedena hyperkalemie.

V Micromedexu (2006) tato informace popsána není.

DIKLOFENAK

Obsažen ve Voltarenu, Monoflamu, Diclofenacu AL, Apo-Diclu, Olfenu, Diclofenac Duo Pharmavit, Dolmině.

Hyperkalemie

U 76leté ženy došlo k rozvoji hyperkalemické paralýzy následkem 10 měsíčního podávání diklofenaku v dávkách 100 mg denně. U pacientky byla pozorována celková svalová slabost a snížení neuromotorického tonu. Hodnoty sérového draslíku (opakované vzorky) byly 6,9 mmol/l. Podávání diklofenaku bylo ukončeno a hyperkalemie okamžitě léčena dextrozou, inzulinem a podáváním glukonátu vápenatého intravenózně. Slabost pacienty se zlepšila při současném poklesu koncentrace sérového draslíku (Patel et al, 2001).

Hyponatremie

Diklofenak podporuje činnost diuretického hormonu díky inhibici tvorby prostaglandinů. To je vyvažováno uvolněním vasopresinu z CNS, čímž v určitých případech může dojít ke změnám vodní rovnováhy. K intoxikaci vodou a hyponatremii dochází v klinické praxi (v souvislosti s podáváním NSA) v závislosti na současné endogenní či exogenní sekreci antidiuretického hormonu, např. u starších pacientů, novorozenců, u pacientů s chronickým ledvinným selháváním, při dietě s nízkým obsahem solí, při nadměrném příjmu vody, při srdečním selháním, nebo jiné analgetické léčbě (Rault, 1993). Několik případů bylo zaznamenáno u starších pacientů užívajících diklofenak (Petersson et al, 1987).

U 74leté ženy se rozvinula hyponatremie po přibližně deseti dnech terapie diklofenakem (100 mg denně). Hyponatremie byla vyřešena ukončením

terapie diklofenakem a podáváním solí (Petersson, 1987). Hyponatremie se také rozvinula dvakrát u 84leté ženy s mírnou renální insuficiencí při podávání 150 mg diklofenaku denně (Dunn & Buckley, 1986).

Informace v Micromedexu (2008) a v SPC (AISLP, 2006.1) se liší. V SPC (AISLP, 2006.1) je uvedeno riziko retence solí u přípravků Apo-Diclo a Diclofenac Duo Pharmavit. U ostatních toto riziko uvedeno není.

3.5.13 Kortikoidy

Jsou to látky s protizánětlivým, protialergickým, imunosupresivním a vazokonstrikčním účinkem. Prednison a hydrokortison jsou syntetické látky s glukokortikoidním účinkem a s částečnou mineralokortikoidní aktivitou.

Hydrokortison se používá k substituční léčbě subakutní a chronické primární a chronické insuficienci nadledvin. Prednison je indikován u řady zánětlivých chorob (revmatické, kožní, systémové, ledvinové aj.), u alergických nemocí (astma bronchiale aj.), hematologických onemocnění (aplastická anemie, agranulocytóza aj.), používá se i jako doplněk léčby cytostatiky apod.(AISLP, 2006.1).

PREDNISON

Obsažen v Prednisonu Léčiva.

Hypokalemie, retence sodíku

Kortikosteroidy způsobují retenci sodíku, která je kompenzována zvýšením renální exkrece K^+ . Vzniká tak hypokalemie. Tento efekt je dán mineralokortikoidní aktivitou kortikosteroidů. Léčba hypokalemie spočívá ve výměně kortikoidu za jiný kortikoid s nižší mineralokortikoidní aktivitou (triamcinolon, betamethason) nebo se podává chlorid draselný (Koda-Kimble & Young, 1992).

Informace v SPC (AISLP, 2006.1) a Micromedexu (2006) se shodují.

HYDROKORTISON

Obsažen v Hydrocortisonu Jenapharm.

Hypokalemie, retence sodíku

viz. Prednison

Informace v SPC (AISLP, 2006.1) a Micromedexu (2006) se shodují.

METYLPREDNISOLON

Obsažen v Medrolu.

Hypokalemie, retence sodíku

viz. Prednison

Informace v SPC (AISLP, 2006.1) a Micromedexu (2008) se shodují.

DEXAMETHASON

Obsažen v Dexoně a v Dexamethazon Léčiva tbl.

Hypokalemie, retence sodíku

viz. Prednison

Informace v SPC (AISLP, 2006.1) a Micromedexu (2008) se shodují.

TRIAMCINOLON

Obsažen v Triamcinolon Léčiva tbl.

Hypokalemie, retence sodíku

viz. Prednison

Informace v SPC (AISLP, 2006.1) a Micromedexu (2008) se shodují.

3.5.14 Deriváty purinu

ETOFYLIN

Patří do skupiny metylxantinů. Etofylin inhibuje fosfodiesterázu, enzym rozkládající cAMP. Zvyšuje se tak hladina cAMP. Následuje relaxace hladké svaloviny cév a bronchů. Dochází k vazodilataci hlavně mozkových a koronárních cév, bronchodilataci a stimulaci respiračního centra CNS.

Etofylin je používán jako pomocné léčivo při subakutních a chronických poruchách prokrvení mozku. Ve specifických klinických situacích lze využít jeho mírného bronchodilatačního, periferně a koronárně vasodilatačního, diuretického působení (AISLP, 2006.1).

Obsažen v Oxyphyllinu.

Hypokalemie

V souhrnu SPC (AISLP, 2006.1) je jako nežádoucí účinek etofylinu uvedena hypokalemie.

V Micromedexu (2006) jako nežádoucí účinek hypokalemie uvedena není.

TEOFYLIN

Teofylin je metylxantinový derivát zvyšující hladinu cAMP inhibicí fosfodiesterázy. Ovlivňuje intracelulární distribuci kalcia, snižuje uvolňování histaminu a leukotrienů z mastocytů, inhibuje účinek prostaglandinů, zvyšuje uvolňování endogenních katecholaminů. Působí bronchodilatačně, zvyšuje aktivitu řasinkového epitelu dýchacích cest. Působí mírně vazodilatačně v plicích, ledvinách a koronárních cévách, zvyšuje kontraktilitu myokardu. Zvyšuje žaludeční sekreci, relaxuje hladké svalstvo gastrointestinálního traktu a žlučových cest.

Teofylin se používá k prevenci a léčbě bronchiálního astmatu, reverzibilní obstrukce dýchacích cest v souvislosti s chronickou bronchitidou a emfyzémem plic (AISLP, 2006.1).

Obsažen ve Spophyllinu retard, v Euphyllinu, v Afonilu.

Hypokalemie

V souhrnu SPC (AISLP, 2006.1) je jako nežádoucí účinek teofylinu uvedena hypokalemie.

V Micromedexu (2006) jako nežádoucí účinek hypokalemie uvedena není.

AMINOFYLIN

Aminofylin je metylxantinový derivát. Jedná se o molekulární komplex theofylinu s edaminem. Kompetitivně antagonizuje adenosinové receptory, inhibuje fosfodiesterázu a způsobuje vzestup cAMP v buňkách. Ovlivňuje intracelulární distribuci kalcia, snižuje uvolňování histaminu a leukotrienů z mastocytů, inhibuje účinek prostaglandinů, zvyšuje uvolňování endogenních katecholaminů. Má bronchodilatační účinky, ovlivňuje myokard, žaludeční sekreci, CNS, hladké svalstvo GIT a žaludečních cest apod.

Aminofylin se používá k léčbě a prevenci dušnosti při bronchiálním astmatu či při chronické obstrukční plicní nemoci (AISLP, 2006.1).

Obsažen v Syntophyllinu

Hypokalemie

V souhrnu SPC (AISLP, 2006.1) je jako nežádoucí účinek teofylinu uvedena hypokalemie.

V Micromedexu (2006) jako nežádoucí účinek hypokalemie uvedena není.

3.5.15 β 2-Selektivní adrenomimetika

β 2-Sympatomimetika jsou látky stimulující β 2-adrenoreceptory. β 2-stimulací dochází k vazodilataci, k bronchodilataci, relaxaci dělohy. Inhibuje se uvolnění histaminu a leukotrienů z mastocytů, relaxuje se stěna močového měchýře, stěna střev.

K β 2-sympatomimetikům se řadí mimo jiné i salbutamol, který je využíván k prevenci a léčbě bronchospasmu u bronchiálního astmatu. Dále se podává u chorob průdušek a plic, při nichž se objevuje bronchospasmus, např. u chronické obstrukční bronchopulmonální nemoci (AISLP, 2006.1).

SALBUTAMOL

Obsažen v Salbutamolu WZF Polfa, ve Ventolinu.

Hypokalemie

Významný pokles sérového K^+ byl zaznamenán po intravenózním, inhalačním i perorálním podávání salbutamolu ve vyšších dávkách (Prior et al, 1981; DiRenzo, 1982; Montoliu, 1984; McClure, 1994).

K největšímu poklesu sérového K^+ dochází při intravenózní aplikaci, pak po inhalační aplikaci a k nejmenšímu poklesu sérového K^+ dochází při perorálním podávání salbutamolu. Při inhalačním podávání (normální až vysoké dávky) došlo k poklesu $S-K^+$ o 5-10%. Při perorálním podávání nebyly zaznamenány žádné změny $S-K^+$ nebo jen velmi malé (Kung et al, 1987; Sunderrajan, 1985; Smith, 1983; Smith & Thompson, 1977; Thomas et al, 1977).

Vznik hypokalemie je vysvětlen tím, že Na^+/K^+ ATPáza je spojena s β_2 -adrenergním receptorem. Stimulací β_2 -receptoru se zvyšuje aktivita Na^+/K^+ ATPázy, tudíž je zvýšena intracelulární koncentrace K^+ oproti snížení $S-K^+$ (Kung, 1986).

Informace v SPC (AISLP, 2006.1) odpovídá informaci uvedené v Micromedexu (2006).

FORMOTEROL

Obsažen v Oxis turbuhaler.

Hypokalemie

Pokles hladin sérového draslíku při užívání formoterolu je dávkově závislý (Burgess et al, 1998).

Inhalace formoterolu z jednodávkového inhalátoru pro práškovou formu léku v dávkách 24, 48 nebo 96 μg způsobilo pokles hodnot draslíku v plazmě významně větší než po inhalaci placeba, jak ukázala studie u 20 stabilizovaných astmatiků. Dá se předpokládat, že tento efekt je dávkově závislý- zjištěné střední hodnoty draslíku v plazmě byly 3,5, 3,5 a 3,2 mmol/l pro tři různé dávky. Hodnoty plazmatického draslíku po podání 12 μg formoterolu se významně nelišily od placeba (Burgess et al, 1998).

Oba zdroje se neliší.

FENOTEROL

Obsažen v Berotecu.

Hypokalemie

Hypokalemie se ukázala ve 3 ze 4 skupin (N=12) zdravých dospělých pacientů, kterým byl fenoterol podáván inhalačně v dávkách 1,2, 1,8 a 2,4 mg. Zvyšující se dávky byly podávány ve dvou, tří nebo čtyřech fázích. Střední hodnoty sérového draslíku poklesly o $0,4 \pm 0,3$ mmol/l, $0,5 \pm 0,2$ mmol/l a $0,9 \pm 0,1$ mmol/l pro pacienty dostávající zvyšující se dávky 1,2, 1,8 a 2,4 mg. Změny byly významné pro všechny tři dávkové stupně v porovnání s placebem. Doplňkové metabolické analýzy ukázaly nevýznamné změny

sodíku, chloridů, glukózy a vápníku v hodnotách v plazmě (Haalboom et al, 1985).

Oba zdroje se shodují.

3.5.16 Sympatomimetika a jiná léčiva onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest

β 2-Sympatomimetika jsou látky stimulující β -adrenoreceptory, mají vyšší afinitu k β 2 než k β 1 receptorům. Do této skupiny je řazen kromě již zmíněného salbutamolu i fenoterol.

Anticholinergika je skupina látek blokující účinek acetylcholinu. Jsou k nim řazena parasympatolytika, myorelaxancia, gangioplegika. K parasympatolytikům je řazeno mimo jiné ipratropium (oniová báze odvozená od atropinu).

Kombinace β 2-adrenomimetika (fenoterolu) a anticholinergika (ipratropium) lze využít v prevenci a léčbě příznaků bronchiálního astmatu. Dále lze tuto kombinaci využít v prevenci a léčbě chronické bronchitidy s emfyzémem či bez něj.

β 2-Sympatomimetika mohou být kombinována i s glukokortikoidy, např. budesonidem, který má výrazný lokální protizánětlivý účinek.

Kombinaci β 2-sympatomimetika (formoterolu) a glukokortikoidu (budesonidu) lze využít k pravidelné léčbě pacientů s bronchiálním astmatem (AISLP, 2006.1).

FENOTEROL a IPRATROPIUM

Obsažen v Berodualu

Fenoterol samotný způsobuje hypokalemii (viz. β 2-Selektivní adrenomimetika-salbutamol), o možnosti ovlivnění hladin iontů samotným ipratropiem jsme informace nenašli.

Hypokalemie

Vysoké dávky fenoterolu a ipratropia mohou rychle navodit hypokalemii, zvláště při současném užívání diuretik nebo digitalisových glykosidů. Proto by bylo vhodné hladiny elektrolytů během léčby monitorovat (Micromedex, 2006).

Informace v SPC (AISLP, 2006.1) odpovídá informaci uvedené v Micromedexu (2006).

FORMOTEROL a BUDESONID

Obsažen v Symbicortu.

Formoterol samotný může navodit hypokalemii (viz. β 2-Selektivní adrenomimetika-salbutamol), budesonid může způsobit retenci sodíku a hypokalemii (viz. kortikoidy).

Hypokalemie

Kombinace formoterololu s budesonidem může navodit hypokalemii. Míra poklesu $S-K^+$ je dávkově závislá (Burgess et al, 1998). Klinické studie prokázaly, že významné změny v hladinách sérového K^+ jsou spíše vzácné, pokud kombinace formoterolu s budesonidem je užívána v doporučených dávkách (Prod Info Symbicort(R) inhalation aerosol, 2006).

Informace v SPC (AISLP, 2006.1) odpovídá informaci uvedené v Micromedexu (2006).

SALMETEROL a FLUTICASON

Obsažen v Seretide discus.

Salmeterol samotný může vést k hypokalemii (viz. β 2-Selektivní adrenomimetika-salbutamol), fluticason způsobuje retenci sodíku, která je kompenzována zvýšením renální exkrece K^+ . Vzniká tak hypokalemie.

Hypokalemie

Kombinace salmeterolu a fluticasonu může vést k hypokalemii.

V SPC (AISLP, 2006.1) je riziko hypokalemie po užívání kombinace salmeterolu a fluticasonu spojováno s první uvedenou složkou-salmeterolem, v Micromedexu (2008) přímá informace vztahující se k hypokalemii uvedena není.

3.5.17 Inhibitory protonové pumpy

Inhibitory protonové pumpy jsou látky, které se váží na SH-skupiny molekul cysteinu enzymu H^+/K^+ -ATPázy (protonové pumpy) parietálních buněk žaludeční sliznice, čímž dochází k inhibici tohoto enzymu. Tím dochází k inhibici tvorby kyseliny chlorovodíkové.

Tyto látky jsou indikovány v léčbě duodenálních a žaludečních vředů a erozí, dále se využívají při refluxní esofagitidě, k léčbě funkční dyspepsie atd. (AISLP, 2006.1).

OMEPRAZOL

Obsažen v Helicidu, Loseprazolu, Omeprazolu-Ratiopharm.

Hyponatremie, Hypokalemie

Hyponatremie je jedním z nežádoucích účinků omeprazolu, objevuje se u méně než 1% pacientů a vztah mezi léčivem a hyponatremií není zcela jasný (Prod Info Prilosec(R), 2001a).

Kromě hyponatremie může omeprazol způsobovat i hypokalemii. Po deseti denní terapii omeprazolem sérový Na^+ klesl na 129 mmol/l a sérový K^+ na 3,5 mmol/l. Po ukončení léčby se hladiny sérového K^+ a Na^+ vrátily během 24 hodin na normální hodnoty (Melville et al, 1994).

V souhrnu SPC (AISLP, 2006.1) je uvedeno riziko hyponatremie, v Micromedexu (2006) je uvedeno riziko hyponatremie a hypokalemie po užívání omeprazolu.

3.5.18 Perorální antidiabetika-deriváty sulfonylmočoviny

Hypoglykemizující účinek derivátů sulfonylmočoviny je dán stimulací sekrece inzulínu z B-buněk pankreatu a ve zlepšení citlivosti periferních tkání na inzulín.

Deriváty sulfonylmočoviny se váží na specifické receptory B-buněk, čímž se uzavírá draslíkový kanál, nastává depolarizace B-buněk, zvyšuje se tok kalcia do buněk a dochází k sekreci inzulínu.

Základní indikací je diabetes mellitus 2. typu, hlavně u neobézních pacientů v případě, že dieta nestačí (Marek, 1998).

GLIPIZID

Obsažen v Minidiabu.

Hyponatremie

Při užívání glipizidu je riziko hyponatremie malé, přesto však byl zaznamenán případ hyponatremie u 83-letého muže léčeného po dobu dvou týdnů 5 mg glipizidu. S- Na^+ poklesla ze 137 na 119 mmol/l. Pacient za dva týdny přibral 3 kg a testy prokázaly nepřiměřenou sekreci ADH (SIADH). Po vysazení glipizidu se během 12 dnů hladiny Na^+ normalizovaly (Ducobu & Dupont, 1981).

Informace uvedené v SPC (AISLP, 2006.1) a Micromedexu (2006) se shodují.

GLIMEPIRID

Obsažen v Amarylu.

Hyponatremie

Při léčbě glimepiridem bylo zaznamenáno několik případů hyponatremie. Ačkoliv je nedostatek specifických případů, uvádí se, že léčivo (podobně jako ostatní deriváty sulfonylmočoviny) může vyvolat syndrom nepřiměřené sekrece ADH (SIADH) (Prod Info Amaryl(R), 1999b).

Informace uvedené v SPC (AISLP, 2006.1) a Micromedexu (2006) se shodují.

3.5.19 Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)

SSRI jsou látky užívané k léčbě deprese, která podle monoaminové teorie je způsobená snížením množství noradrenalinu, serotoninu, případně dopaminu v synapsích centrální nervové soustavy. Antidepresiva různým způsobem zvyšují množství biogenních aminů v synaptické štěrbině. SSRI prodlužují účinek serotoninu na synapsích v mozku.

SSRI se užívají k léčbě epizod deprese, k léčbě panické poruchy s agorafobií nebo bez ní, k léčbě obsedantně kompulsivních poruch, k léčbě posttraumatických stresových poruch, k léčbě sociální fobie atd. (AISLP, 2006.1).

CITALOPRAM

Obsažen v Citalecu, v Seropramu.

Hyponatremie

Při užívání citalopramu se objevila jak hyponatremie (v jednom případě vedoucí k dlouhotrvajícímu komatu), tak i k SIADH (Hull et al, 2002; Odeh et al, 2001).

U 78-leté ženy, která užívala 10 mg citalopramu denně, se mezi čtvrtým a šestým dnem od zahájení terapie rozvinul SIADH s hyponatremií. Žena byla šestý den po zahájení léčby citalopramem hospitalizována pro letargii, desorientaci a zvracení. $S\text{-Na}^+$ byla 113 mmol/l. Léčba citalopramem byla ukončena, vnitřní prostředí upraveno. Po čtyřech dnech se hladina sérového Na^+ dostala na hodnotu 130 mmol/l (Odeh et al, 2001).

Informace uvedené v SPC (AISLP, 2006.1) a Micromedexu (2006) se shodují.

SERTRALIN

Obsažen v Zoloftu.

Hyponatremie

Užívání sertralinu staršími pacienty může vést k rozvoji klinicky významné hyponatremie (Anon, 2001). Hyponatremie je dána vznikem SIADH, který byl zaznamenán u všech SSRI a objevuje se častěji u pacientů starších 65 let (Jackson et al, 1995).

Informace uvedené v SPC (AISLP, 2006.1) a Micromedexu (2006) se shodují.

3.5.20 Antiepileptika

Antiepileptika jsou protikřečové látky, které léčí nejen symptomy epilepsie, ale dnes nověji i progresi epilepsie. Ke 2.generaci antiepileptik řadíme karbamazepin a kyselinu valproovou, ke 3.generaci je mimo jiné řazen topiramát.

KARBAMAZEPIN

Karbamazepin je tricyklické antiepileptikum, jehož mechanismus účinku spočívá v blokádě sodíkových kanálů s následnou stabilizací hyperexcitované nervové membrány, snižuje uvolňování glutamátu, má tlumivý vliv na přeměnu katecholaminů. Používá se na parciální záchvaty epilepsie, na neuralgie n. trigeminus a glossopharyngeus, při bolestivé diabetické neuropatii atd. (AISLP, 2006.1).

Obsažen v Bistonu.

Hyponatremie

Hyponatremie se objevuje u 4 až 6% pacientů užívajících karbamazepin a je častější u starších pacientů (Dong et al, 2005; Lahr, 1985; Kalff et al, 1984).

Jedna studie prokázala rozvoj hyponatremie u 28 z 674 pacientů užívajících karbamazepin. 113 pacientů užívalo karbamazepin v monoterapii a jen u 2 pacientů z nich se rozvinula hyponatremie. Ani v jednom případě hyponatremie nebyla závažná a u žádného z 28 pacientů se neobjevily klinické příznaky (Kalff et al, 1984).

Informace uvedené v SPC (AISLP, 2006.1) a Micromedexu (2006) se shodují.

KYSELINA VALPROOVÁ

Kyselina valproová zvyšuje syntézu kyseliny gama-aminomáselné (GABA), potlačuje degradaci GABA, snižuje uvolňování kyseliny gama-hydroxymáselné. Kyselina valproová se používá na generalizované záchvaty epilepsie, ke kombinované léčbě u dalších forem záchvatovitých onemocnění. Lze ji využít i k profylaxi migrény atd. (AISLP, 2006.1).

Obsažena v Depakine, v Orfirilu.

Hyponatremie

Při léčbě kyselinou valproovou byla zaznamenána hyponatremie (Micromedex, 2006).

V souhrnu SPC (AISLP, 2006.1) je u Orfirilu uvedena hyponatremie při intoxikaci, u Depakine hyponatremie jako nežádoucí účinek uvedena není.

TOPIRAMÁT

Topiramát blokádu sodíkových kanálů redukuje počet akčních potenciálů, zvyšuje účinek GABA na receptorech GABA A, čímž potencuje průnik chloridových iontů do neuronů. Antagonizuje aktivaci excitačního glutamátového receptoru. Topiramát se užívá v monoterapii u nově diagnostikované epilepsie a jako doplňková terapie epilepsie s parciálními záchvaty nebo generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty. Lze použít k profylaxi migrenózních záchvatů u dospělých (AISLP, 2006.1).

Obsažen v Topamaxu.

Hyperchlorémie

Topiramát je spojován s hyperchloremickou metabolickou acidózou. Inhibiční efekt topiramátu na karbonátdehydratázu vede k renálním ztrátám bikarbonátu. Metabolická acidóza se objevuje brzy po zahájení léčby, může se však objevit i později. Průměrný pokles hladin sérového bikarbonátu je 6 mmol/l u dospělých užívajících topiramát v dávkách 400 mg denně a u dětí při dávkách 6 mg/kg/den. U dětských pacientů může chronická metabolická acidóza vést ke křivici či ke zpomalenému růstu (Prod Info Topamax(R) Tablets, Topamax(R) Sprinkle Capsules, 2004).

Informace uvedené v SPC (AISLP, 2006.1) a Micromedexu (2006) se shodují.

3.5.21 Hepariny

NADROPARIN

Nadroparin je nízkomolekulární heparin, glykosaminoglykan, jehož antitrombotický účinek je okamžitý a dlouhodobě přetrvává.

Nadroparin je používán k prevenci tromboembolické nemoci, k léčbě rozvinuté hluboké žilní trombózy, k prevenci krevního srážení během hemodialýzy, k léčbě nestabilní anginy pectoris a non-Q infarktu myokardu (AISLP, 2006.1).

Obsažen ve Fraxiparinu.

Hyperkalemie

U pacientů, kterým jsou podávány nízké dávky nízkomolekulárního heparinu, by měla být sledována $S-K^+$, protože nízkomolekulární hepariny mohou způsobovat hyperkalemii (Wiggam & Beringer, 1997).

K vzestupu hladin sérového draslíku může dojít hlavně u pacientů s renální insuficiencí, s diabetem, nebo když je nadroparin podáván současně s léčivý, které vyvolávají hyperkalemii. Způsob, jakým nadroparin ovlivňuje sérový draslík, není ale znám (Canova et al, 1997).

Informace uvedené v SPC (AISLP, 2006.1) a Micromedexu (2006) se shodují.

3.5.22 Antianemika

EPOETIN

Erythropoetin je látka tvořená hlavně v ledvinách. Řídí tvorbu červených krvinek v kostní dřeni. Jeho tvorba vzrůstá především při nedostatku kyslíku v krvi, naopak klesá při selhání ledvin, což vede k anemii. K léčbě se používá erythropoetin získaný pomocí genového inženýrství (Vokurka & Hugo, 2000).

Používá se k léčbě anemie spojené s chronickým renálním selháním, k léčbě anemie u pacientů podstupujících chemoterapii, ke zvýšení výtěžku autologní krve u dospělých pacientů v programu předoperačního autologního odběru atd. (AISLP, 2006.1).

Hyperkalemie

V SPC (AISLP, 2006.1) je mezi nežádoucími účinky uvedena hyperkalemie, která se může objevit zvláště u pacientů s chronickou renální insuficiencí.

V Micromedexu (2006) jako nežádoucí účinek hyperkalemie uvedena není.

3.5.23 Kaliové sole

KALII CHLORIDUM

Kalii chloridum se používá k předcházení a léčbě nedostatku draslíku při zvýšených ztrátách moči, např. při polyurické fázi renální insuficience, při užívání léčiv zvyšujících ztráty draslíku, při primárním či sekundárním hyperaldosteronismu atd. Dále se využívá i při zvýšených ztrátách draslíku zažívacím ústrojím, např. při zvracení, průjmech atd. (AISLP, 2006.1).

Obsažen v Kalnorminu, v Kalium chloratum Biomedica.

Hyperkalemie

V SPC (AISLP, 2006.1) je uvedeno riziko hyperkalemie při nadměrném přívodu kalia. Obsah K^+ v jedné tabletě přípravku Kalium chloratum Biomedica je 264 mg, což odpovídá 6,75 mmol/l K^+ v jedné tabletě. V jedné tabletě Kalnorminu je 524 mg K^+ , tedy 13,4 mmol/l K^+ (SPC, AISLP, 2006.1).

V Micromedexu (2006) informace nebyla uvedena.

KALII HYDROGENOASPARTAS HEMIHYDRICUS, MAGNESII
HYDROGENOASPARTAS TETRAHYDRICUS

Ionty draslíku a hořčíku antagonizují účinky iontů vápníku a zlepšují toleranci digitalisových glykosidů.

Používá se při stavech spojených s mírnou deplecí iontů kalia a magnesia a k prevenci jejich ztrát, dále se používá jako podpůrná léčba při ischemické chorobě srdeční, k prevenci a léčbě poruch srdečního rytmu (AISLP, 2006.1).

Obsaženo v Cardilanu.

Hyperkalemie

V souhrnu SPC (AISLP, 2006.1) je uvedeno riziko hyperkalemie při předávkování. V jedné tabletě Cardilanu je 37,97 mg K⁺, což je 0,97 mmol/l K⁺ (SPC, AISLP, 2006.1).

V Micromedexu (2006) jsme informaci vztahující se k hyperkalemii nenašli.

3.5.24 Imunosupresiva

Imunosupresiva jsou látky využívající se k potlačení nežádoucích imunitních reakcí. Podávají se u některých autoimunitních chorob nebo po transplantaci (Vokurka, Hugo, 2000).

TAKROLIMUS

Obsažen v Prografu.

Hyperkalemie, hypokalemie

Po podání takrolimu se podobně jako po podání cyklosporinu objevuje hyperkalemie (u 13 až 45%) (Asante-Korang et al, 1996). Hyperkalemie rozvíjející se při léčbě cyklosporinem přetrvává i po převedení pacienta na takrolimus. Mechanismus vzniku hyperkalemie se u obou látek zdá být podobný; jedná se o inhibici syntézy mineralokortikoidů v nadledvinkách. K hyperkalemii může ale také přispívat snížená exkrece draslíku v ledvinách při vzestupu sérového kreatininu (McCauley et al, 1990b).

Během klinických studií byly nežádoucí účinky po podání takrolimu zaznamenány u 15 a více % pacientů po transplantaci jater či ledvin. Hyperkalemie pak u 13 až 45% pacientů, hypokalemie u 13 až 29% pacientů (Prod Info Prograf(R) 2004).

Hyponatremie

U 40leté ženy po transplantaci kostní dřeně (byl podáván cyklosporin a methotrexát jako prevence rozvoje reakce organismu na transplantát) se po 18 dnech po transplantaci rozvinula akutní reakce na transplantát, která byla rezistentní na prednisolon. 37. den bylo ukončeno podávání cyklosporinu a následně byl podáván takrolimus p.o. O 5 dní později se rozvinula progresivní hyponatremie. Hodnoty sérového sodíku se vrátily do normy 7 dní po ukončení podávání takrolimu (Azuma et al, 2003).

Oba zdroje se shodují.

CYKLOSPORIN

Obsažen v Sandimmunu.

Hyperkalemie

U pacientů s transplantovanou ledvinou užívajících cyklosporin se může rozvinout hyperkalemie. Průměrné hodnoty draslíku jsou vyšší u pacientů, kterým je podáván cyklosporin, než u pacientů s azathioprinem a kortikosteroidy (Foley et al, 1985). Hyperkalemie se rozvinula u 7 ze 43 pacientů po transplantaci ledvin, kterým byl podáván cyklosporin (Adu et al, 1983).

Cyklosporin potlačuje aktivitu plazmatického reninu a snižuje citlivost tubulů k aldosteronu (Bantle et al, 1985).

Oba zdroje se shodují.

MYKOFENOLÁT MOFETIL

Obsažen v CellCeptu.

Hyperkalemie

V randomizované srovnávací dvojité zaslepené studii (n=227) byla hyperkalemie po užívání mykofenolátu p.o. v dávkách 3g denně zaznamenána u 22% pacientů s transplantovanými játry (Prod Info CellCept(R), 2007).

Hypokalemie

V randomizované srovnávací dvojité zaslepené studii (n=289 a n=277) byla hypokalemie zaznamenána u 31,8% pacientů po transplantaci srdce a u 37,2% pacientů po transplantaci jater užívajících mykofenolát p.o. v dávkách 3g denně (Prod Info CellCept(R), 2007).

Oba zdroje se shodují.

3.5.25 Přehled látek a jejich vlivu na vnitřní prostředí

V následující tabulce 1 je uveden přehled látek popsanych v předchozím textu a jejich vlivu na $S\text{-Na}^+$, K^+ , Cl^- . Pokud ve skupině byly mezi jednotlivými látkami rozdíly, jsou uvedeny samostatně. Směr šipek znázorňuje snížení či zvýšení sérových hladin iontů.

Tab.1 Přehled skupin látek a jejich vlivu na $S\text{-Na}^+$, K^+ , Cl^- .

		K^+	Na^+	Cl^-			K^+	Na^+	Cl^-
ACEI	perindopril	↑			NSA	kyselina acetylsalicylová	↓	↑	
	quinapril	↑				ibuprofen		↓	
	spirapril	↑				indometacin	↑	↓	
	fosinopril	↑	↓			meloxicam	↑	↑	
	ramipril	↑	↓			kyselina tiaprofénová	↑	↑	
	lisinopril	↑	↓			nimesulid	↑		
	trandolapril	↑	↓			celecoxib	↑		
	enalapril	↑	↓			diklofenak	↑	↓	
	cilazapril	↑	↓		β2-selektivní adrenomimetika		↓		
	kaptopril	↑	↓						
	imidapril	↑							
ACEI a diuretika thiazidová		↑↓	↓	↓	sympatomimetika a jiná léčiva onemocnění dýchacích cest	fenoterol a ipratropium	↓		
ACEI a BKK		↑				salmeterol a flutikason	↓		
diuretika thiazidová		↓	↓	↓		formoterol a budesonid	↓		
diuretika kličková		↓	↓	↓	inhibitory protonové pumpy		↓	↓	
diuretika kalium šetřící		↑	↓		perorální antidiabetika			↓	
diuretika s převážně vasodilatačním úč.		↓	↓	↓					
diuretika kalium šetřící a diuretika thiazidová		↓↑	↓	↓	SSRI			↓	
betablokátory selek. a diuretika thiazidová		↓	↓		antiepileptika	karbamazepin		↓	
sartany		↑	↓			kyselina valproová		↓	
sartany a diuretika thiazidová		↓↑	↓			topiramát			↑
kortikoidy		↓	↑		hepariny		↑		
deriváty purinu		↓			antianemika		↑		
kaliové sole		↑			imunosupresiva	takrolimus	↓↑	↓	
						cyklosporin	↑		
						mykofenolát mofetil	↑↓		

4. Praktická část

4.1 Metoda získávání a zpracování údajů

Práce je retrospektivní průřezovou analytickou studií sledující vliv farmakoterapie na vnitřní prostředí, zvláště na hladiny Na^+ , K^+ a Cl^- v séru.

Do studie bylo zařazeno 557 náhodně vybraných pacientů, kteří byli v době od 11.4. 2004 do 25.1. 2005 přijati na interní kliniku (III.stanice) Fakultní nemocnice v Motole.

Zdrojem informací pro nás byly propouštěcí zprávy jednotlivých pacientů hospitalizovaných na interní klinice fakultní nemocnice, z nichž jsme zaznamenávali tyto údaje: věk, pohlaví, tepovou frekvenci při přijetí, systolický a diastolický tlak při přijetí, hodnoty biochemického vyšetření při přijetí, zda byl pacient odeslán praktickým lékařem, z odborné ambulance či přeložen z jiného oddělení, zda byl pacient do fakultní nemocnice přivezen rychlou zdravotnickou pomocí (RZP), nebo byl-li příjem plánovaný, zda byl pacient na interní klinice opakovaně hospitalizován, zda si pamatuje svou farmakoterapii. Zaznamenali jsme farmakoterapii předcházející hospitalizaci. Rovněž jsme vyhodnocovali diagnózy a zdravotní potíže zjištěné při příjmu, které mají vztah k poruše rovnováhy minerálního hospodářství.

Pacienti, kteří byli přeloženi z jiného oddělení, nebyli do studie zařazeni, protože nelze odhadnout, zda již na daném oddělení před přeložením na interní kliniku nebylo jejich vnitřní prostředí upraveno.

Základní údaje o pacientech jsme zaznamenali do hodnotící databáze a sestavili jsme základní charakteristiku souboru (tabulka 3), která zahrnuje počet pacientů, průměrný věk pacientů a ze získaných hodnot tepové frekvence, systolického a diastolického tlaku při přijetí jsme vypočítali medián. Hodnocení jsme provedli zvlášť pro muže a ženy.

Z biochemických vyšetření jsme zaznamenávali hodnoty sérových koncentrací Na^+ , K^+ , Cl^- , urey, kreatininu a hladiny glykémie, které byly naměřeny při přijetí pacienta do nemocnice, tzn., že případná porucha vnitřního prostředí nebyla ještě upravena. Tato data byla z velké části dobře dostupná. Jako problém se však ukázalo zaznamenání hodnot glykémie. Ne zcela jasně bylo ve všech propouštěcích zprávách uvedeno, zda se jedná o hodnoty glykémie měřené nalačno. Zaznamenali jsme uvedené hodnoty. Není už ale možné zjistit, zda tyto hodnoty byly měřené za stejných podmínek.

Z hodnot jednotlivých biochemických parametrů jsme vypočítali medián (tabulka 5). Výpočet jsme provedli zvlášť pro muže a ženy. Za fyziologické

hodnoty jsme považovali hodnoty uvedené v tabulce (tabulka 2). Protože se rozmezí fyziologických hodnot v různých literárních zdrojích liší a jiná rozmezí využívá i biochemická laboratoř nemocnice, uvedli jsme hodnoty uvedené v literárním zdroji (Masopust, 1998) a hodnoty využívané v biochemické laboratoři fakultní nemocnice.

Tab.2 Fyziologické hodnoty některých biochemických parametrů podle Jaroslava Masopusta, 1998 (literární zdroj) a podle biochemické laboratoře Fakultní nemocnice v Motole

	Hodnoty podle J. Masopusta, 1998	Hodnoty laboratoře fakultní nemocnice v Motole
Na⁺	137 - 150 mmol/l	137 - 144 mmol/l
K⁺	3,6 - 4,9 mmol/l	3,9 - 5,3 mmol/l
Cl⁻	97 - 108 mmol/l	98 - 107 mmol/l
urea	1,7 - 8,3 mmol/l	2,9 - 8,2 mmol/l
kreatinin	neuvedeno	53 - 106 umol/l
glukóza	neuvedeno	4,6 - 6,4 mmol/l

Provedli jsme frekvenční analýzu výskytu poruch vnitřního prostředí dle kritérií biochemické laboratoře fakultní nemocnice (tabulka 6). Hodnocení jsme provedli pro celkový počet pacientů a dále pro muže i pro ženy zvlášť.

Dále jsme z propouštěcích zpráv zaznamenávali léčivé přípravky, které pacienti užívali před hospitalizací. Sledovali jsme i dávkovací schémata. Nedostatkem ale byly nepřesnosti v zaznamenání farmakoterapie v propouštěcích zprávách. Často chybělo uvedení síly, lékové formy, dávkovacího schématu a také nebylo možno zjistit, jak dlouho pacient daný lék užíval. Nepřesné byly rovněž údaje týkající Anopyrinu. Velmi často v propouštěcích zprávách chybělo uvedení síly podávaného Anopyrinu. Předpokládali jsme, že Anopyrin byl pacientům podáván jako antiagregans a pro statistické zpracování jsme jej zařadili mimo ostatní nesteroidní antiflogistika. Pro frekvenční analýzu jsme jej zařadili k ostatním nesteroidním antiflogistikům. Pacienti, kteří si farmakoterapii nepamatovali a nebylo možno ji žádným způsobem zjistit, byli ze studie vyřazeni.

K farmakoterapii jsme doplnili data získaná z SPC (AISLP, 2006.1) a Micromedexu (2006, 2008). K léčivým přípravkům, které pacienti užívali před přijetím na interní kliniku, jsme vyhledali účinnou látku obsaženou v daném přípravku, ATC kód, zda užívání léčivého přípravku může vést k ovlivnění sérové koncentrace Na⁺, K⁺, Cl⁻, zda zvyšuje nebo naopak snižuje hladinu

kreatininu, urey, zda ovlivňuje hladinu glykémie. Léčivé látky, které mohou ovlivňovat vnitřní prostředí (ovlivňující S-Na^+ , K^+ , Cl^-), jsme rozdělili do skupin podle farmakoterapeutických vlastností a do hodnotící databáze jsme u každého pacienta zaznamenali, zda léčivý přípravek s účinnou látkou z daných skupin užívali či nikoliv.

Pro jednotlivé účinné látky a skupiny látek, které mohou ovlivňovat sérovou koncentraci Na^+ , K^+ , Cl^- , jsme provedli frekvenční analýzu užívání látek z těchto skupin (tabulka 7 až 10). Analýzu jsme provedli jen pro látky, které podle SPC (AISLP, 2006.1) či Micromedexu (2006, 2008) mohou ovlivňovat vnitřní prostředí. Pokud pacienti užívali i jiná léčiva, která by byla řazena do dané farmakoterapeutické skupiny, ale podle literárních zdrojů vnitřní prostředí neovlivňují, do frekvenční analýzy zahrnuty nebyly.

V neposlední řadě jsme u jednotlivých pacientů sledovali zdravotní obtíže a diagnózy, které mají vztah k poruše rovnováhy minerálního hospodářství organismu. Zdrojem informací byly opět propouštěcí zprávy pacientů. Sledovali jsme, zda před hospitalizací a během hospitalizace měli pacienti potíže s polykáním, trpěli malnutricí, zda měli horečku, trpěli průjmem či zvracením ještě před hospitalizací, zda byl u nich diagnostikován diabetes insipidus, jaterní cirhóza, srdeční selhávání, nadbytek mineralokortikoidů, postižení ledvin. U pacientů se srdečním selháváním jsme navíc ještě doplnili hodnoty ejekčních frakcí. Mimo zaznamenání pacientů, u nichž v diagnóze bylo uvedeno postižení ledvin, jsme navíc u každého pacienta sledovali hodnoty kreatininu a urey v séru naměřené při přijetí, které nám podávají informace o činnosti ledvin. Dále jsme zjišťovali, zda byli pacienti přijati s acidózou, dušností, edémy. Sledovali jsme, kteří pacienti byli v dehydratovaném stavu při příjmu, kolik pacientů bylo přijato pro akutní infarkt myokardu. U pacientů jsme i zaznamenávali, zda při příjmu u nich byla zjištěna hodnota krevního cukru vyšší než by odpovídalo postprandiální glykémii. Za nefyziologické hodnoty jsme považovali hodnoty vyšší než 7,8 mmol/l (Kvapil, 2008), které již naznačují poruchu glukózové tolerance. Co se týká zdravotních obtíží a diagnóz, i zde se objevila řada nepřesností, které nám brání v jednoznačném rozhodnutí, do jaké míry jimi bylo ovlivněno vnitřní prostředí. U velké části pacientů s horečkou nebyla uvedena hodnota teploty, jak dlouho horečka trvá, docházelo-li k výraznému pocení, u průjmů a zvracení nebylo vždy možné zjistit, jak dlouho potíže trvají, zda byly jednorázového charakteru či opakovaného.

Provedli jsme frekvenční analýzu zdravotních potíží a diagnóz mající vztah k narušení rovnováhy minerálního hospodářství organismu (tabulka 13). U pacientů s dehydratací jsme pro představu dále zjišťovali, kolik z těchto pacientů bralo diuretika (tabulka 14).

Dále jsme vyhledali průměrné denní teploty a teploty naměřené ve 14:00 v den příjmu na kliniku každého pacienta a zaznamenali do databáze. Dané teploty byly naměřeny meteorologickou stanicí ve Svatoňovicích. Provedli jsme hodnocení vlivu teplot na $S\text{-Na}^+$, $S\text{-K}^+$, $S\text{-Cl}^-$.

Statistické zpracování bylo provedeno pomocí programu SPSS verze 16.

Ke statistickému vyhodnocení závislosti $S\text{-Na}^+$, $S\text{-K}^+$, $S\text{-Cl}^-$ naměřených u pacientů v souboru na podávaných léčích a příjmové diagnóze jsme užili dvou statistických technik – Multivariate General linear models a Regress trees, z nichž každá o závislosti vypovídá jiným způsobem.

GLM-multivariate se závislými faktory „užívání daného léku“ a „přítomnost dané diagnózy“, vždy s dvěma úrovněmi (ano – ne) pro každý lék, resp. diagnózu, vypovídá o tom, zda přítomnost či nepřítomnost daného léčiva v terapii (diagnózy) má signifikantní vztah k hladině iontů v séru pacienta bez přihlédnutí k (ne)přítomnosti ostatních léků/diagnóz. Speciálně tedy neodpovídá na otázku, zda případná prokázaná změna iontové hladiny za přítomnosti daného léku/diagnózy je způsobena přímou závislostí nebo je naopak způsobena jiným lékem/diagnózou, který/á se ovšem vyskytuje často pospolu se zkoumaným.

GLM-multivariate nejprve srovná iontové hladiny jako celek (typická výpověď: „iontová hladina signifikantně souvisí s užíváním daného léku / přítomností dané diagnózy“) s pomocí Pillai's Trace, posléze pomocí F testu between subject effect zhodnotí, kterého konkrétního iontu (iontů) se signifikantní změna dotýká. GLM multivariate rovněž pro každou zjištěnou signifikantní závislost poskytne odhad effect size dané závislosti. Effect size měří s pomocí $\eta^2 \in (0,1)$, který vyjadřuje podíl variability vysvětlené informací o konkrétním léku/diagnóze vůči celkové variabilitě.

Druhá technika – Regress Trees – je zde žádoucí s ohledem na to, že (ne)užívání jednotlivých léků nejsou nikdy nezávislé a většinou ani vylučující se jevy. Rovněž platí pro (ne)přítomnost jednotlivých diagnóz. Pro léky často existují typické kombinace, v nichž je pacienti užívají, a naopak kombinace nedoporučované nebo zakázané; diagnózy často jedna implikuje zvýšenou pravděpodobnost druhé.

Metoda Regress trees z dané skupiny faktorů (lék, diagnóza), jež podezíráme z ovlivnění iontové hladiny, vybere ten s nejsilnější vazbou k hladině daného iontu a další faktory již zkoumá zvlášť pro obě podskupiny pacientů po rozdělení prvním faktorem, a dále stejně pro jemnější a jemnější dělení pacientů na podskupiny. Výhodou je možnost rozeznat přímou závislost od nepřímé (způsobené pouhou spolupřítomností), a dále rozpoznat rovněž kombinace (léků, diagnóz) ovlivňující iontovou rovnováhu.

jsme pro jednotlivé ionty vytvořili pro zhodnocení ovlivnění kombinací pouze léků, pouze diagnóz a léků spolu s diagnózami.

4.2 Výsledky

4.2.1 Základní charakteristika souboru

Celkový počet pacientů zařazených do studie byl 557, z toho bylo 306 žen a 251 mužů (tabulka 3). Průměrný věk žen byl vyšší než průměrný věk mužů. Nejstarším pacientem studie byla 97-letá žena, nejmladší ženě bylo 18 let. Nejstaršímu muži bylo 95 let, nejmladšímu muži 18 let.

Tab. 3 Základní charakteristika souboru

	CELKEM	MUŽI	ŽENY
Počet pacientů	557	251	306
Věk pacientů- průměr	71,6	68,4	74,4
Tepová frekvence- medián	80,0 n=552	80,0 n=251	80,0 n=301
Krevní tlak systolický (mm Hg)- medián	140,0 n=557	130,0 n=251	140,0 n=306
Krevní tlak diastolický (mm Hg)- medián	80,0 n=557	80,0 n=251	80,0 n=306

[n] je počet pacientů, u kterých byly hodnoty dostupné

Více než 26 % pacientů bylo na interní kliniku fakultní nemocnice odesláno praktickým lékařem nebo lékařem z odborné ambulance. Téměř 12 % pacientů bylo přivezeno rychlou záchrannou pomocí (RZP). U 11,3 % pacientů byl příjem plánovaný (tabulka 4).

Tab. 4 Údaje týkající se okolností, za jakých byli pacienti přijati na interní kliniku

Pacienti odeslaní praktickým lékařem	17,0 %	
Pacienti odeslaní z odborné ambulance	9,5 %	
Pacienti přivezeni RZP	11,8 %	
Plánovaný příjem	11,3 %	
Opakovaná hospitalizace	ANO	39,3 %
	NE	60,7 %

(100% = 557)

4.2.2 Analýza biochemických parametrů

Z biochemických vyšetření pacientů jsme sledovali sérové koncentrace Na^+ , K^+ , Cl^- , hodnoty urey, kreatininu a glukózy v séru. Mediány hodnot hladin v séru jsou uvedeny v tabulce 5. Hodnoty jsou uvedeny pro všechny pacienty a zvlášť pro muže a ženy.

Nejvyšší hodnota S-Na^+ byla zjištěna u 83letého muže a to 163 mmol/l. Nejnížší hodnota S-Na^+ naměřená u 63leté ženy byla 108 mmol/l.

Nejvyšší hodnotou S-K^+ zjištěnou u 88leté ženy bylo 7,3 mmol/l, nejnižší S-K^+ 2,0 mmol/l byla naměřena u 28leté ženy.

Nejvyšší S-Cl^- 169 mmol/l byla zjištěna u 82letého muže a 54 mmol/l jako nejnižší hodnota S-Cl^- byla naměřena u 44letého muže.

Tab.5 Základní charakteristika souboru-mediány biochemických parametrů

	CELKEM	MUŽI	ŽENY
Na⁺ mmol/l	141,0 n=552	141,0 n=248	141,0 n=304
K⁺ mmol/l	4,4 n=549	4,4 n=248	4,4 n=301
Cl⁻ mmol/l	105,0 n=551	105,0 n=248	105,0 n=303
Urea mmol/l	6,8 n=548	6,5 n=246	7,2 n=302
Kreatinin umol/l	100,0 n=546	100,0 n=245	99,0 n=301
Glukóza mmol/l	6,7 n=494	6,9 n=221	6,7 n=273

[n] je počet pacientů, u kterých byly hodnoty dostupné

4.2.3 Frekvence výskytu poruch vnitřního prostředí

Nejčastější poruchou, zjištěnou biochemickým vyšetřením provedeným při příjmu pacienta na interní kliniku fakultní nemocnice, byla hyperglykémie, se kterou byla přijata více než polovina pacientů (tabulka 6).

U více než 40 % pacientů byla zvýšená koncentrace kreatininu v krvi, která odráží funkci ledvin. U 34,1 % pak byly zvýšené hodnoty urey v krvi, taktéž naznačující funkci ledvin.

K nejčastěji se objevujícím poruchám elektrolytové bilance se ukázaly být změny hodnot S-Cl⁻, hyperchlorémie se objevila u téměř 29 %. Nejméně se vyskytující odchylkou od fyziologických hodnot elektrolytů byla hyperkalemie.

U žen se nefyziologické hodnoty sledovaných parametrů ukázaly častější než u mužů.

Tab.6 Frekvence výskytu poruch vnitřního prostředí (nefyziologických hodnot $S\text{-Na}^+$, K^+ , Cl^-) dle kritérií biochemické laboratoře VFN

Hodnocení dle kritérií VFN	CELKEM	%	MUŽI	% mužů z počtu pacientů s výskytem poruchy vnitřního prostředí	ŽENY	% žen z počtu pacientek s výskytem poruchy vnitřního prostředí
Hyponatremie	96 (n=552)	17,8	38	15,3 (n ₁ =248)	58	19,0 (n ₂ =304)
Hypernatremie	55 (n=552)	10,1	26	10,5 (n ₁ =248)	29	9,5 (n ₂ =304)
Hypokalemie	76 (n=549)	13,8	31	12,5 (n ₁ =248)	46	15,3 (n ₂ =301)
Hyperkalemie	30 (n=549)	5,5	8	3,2 (n ₁ =248)	22	7,3 (n ₂ =301)
Hypochloremie	52 (n=551)	9,4	17	6,9 (n ₁ =248)	35	11,6 (n ₂ =303)
Hyperchloremie	158 (n=551)	28,7	71	28,6 (n ₁ =248)	87	28,7 (n ₂ =303)
Snížená hladina urey	15 (n=548)	2,7	7	2,8 (n ₁ =246)	8	2,6 (n ₂ =302)
Zvýšené hladiny urey	187 (n=548)	34,1	79	32,1 (n ₁ =246)	108	35,8 (n ₂ =302)
Snížené hladiny kreatininu	8 (n=546)	1,5	2	0,8 (n ₁ =245)	6	2,0 (n ₂ =301)
Zvýšené hladiny kreatininu	232 (n=546)	42,5	114	46,5 (n ₁ =245)	118	39,2 (n ₂ =301)
Hypoglykemie	12 (n=494)	2,4	6	2,7 (n ₁ =221)	6	2,2 (n ₂ =273)
Hyperglykemie	257 (n=494)	52,0	115	52,0 (n ₁ =221)	142	52,0 (n ₂ =273)

[n] je počet pacientů, u kterých byly hodnoty v propouštěcích zprávách dostupné

[n₁] je počet mužů, u nichž byly hodnoty dostupné

[n₂] je počet žen, u nichž byly hodnoty dostupné

4.2.4 Farmakoterapie předcházející hospitalizaci

Z propouštěcích zpráv jsme dále zaznamenávali léčivé přípravky, které pacienti užívali před přijetím na interní kliniku fakultní nemocnice.

Většina pacientů užívala více než jeden léčivý přípravek, v průměru každý pacient užíval 4,45 léčivých přípravků.

V následující části jsou uvedeny výsledky frekvenční analýzy užívání látek ze skupin, které mohou mít vliv na bilanci elektrolytů ($S\text{-Na}^+$, $S\text{-K}^+$ a/nebo $S\text{-Cl}^-$).

4.2.4.1 Frekvence užití látek ze skupiny inhibitorů ACE

Inhibitory ACE jsou velkou skupinou látek, která je běžně předepisována a zároveň obecně známá svým vlivem na sérové hladiny draslíku ve smyslu zvýšení hodnot. Některé látky této skupiny mohou mít vliv i na hodnoty sodíku v séru. Podle vlivu na $S\text{-Na}^+$ jsme látky skupiny inhibitorů ACE rozdělili do dvou skupin (tabulka 7).

Inhibitory ACE užívalo téměř 33 % pacientů. Nejčastěji předepisovanou látkou z této skupiny byl perindopril. Velmi často je užíván též enalapril a ramipril. Naopak imidapril byl užíván jen jedním pacientem a jen velmi málo pacientů užívalo spirapril, captopril, quinapril.

Do tabulky byly též zařazeny sartany, skupina látek s podobným mechanismem účinku. Téměř 4 % pacientů užívala losartan.

Tab.7 Frekvence užití látek ze skupiny ACEI-samotné a sartanů

		Počet pacientů	Podíl pacientů v % (100 %=557)
ACE inhibitory CELKOVĚ		183	32,9
Nehyponatremizující ACEI	perindopril	47	8,4
	quinapril	5	0,9
	spirapril	3	0,5
	imidapril	1	0,2
Hyponatremizující ACEI	ramipril	33	5,9
	enalapril	37	6,6
	lisinopril	7	1,3
	cilazapril	15	2,7
	fosinopril	17	3,1
	trandolapril	16	2,9
	captopril	4	0,7
Hyponatremizující antagonisté angiotenzinu II	losartan	22	3,9
	candesartan	1	0,2

4.2.4.2 Frekvence užití látek ze skupiny diuretik

Diuretika jsou opět často předepisovanou skupinou léčiv ovlivňující hladiny elektrolytů v séru. Podle vlivu na $S-K^+$ jsme je rozdělili do skupin na kalium depleční a kalium šetřící diuretika. Některým pacientům byly též předepisovány přípravky, kde diuretikum bylo v kombinaci s účinnou látkou z jiné skupiny nebo přípravky, které obsahovaly dvě různá diuretika (tabulka 8).

Nejčastěji předepisovaným diuretikem je kličkové diuretikum furosemid, které užívalo 23% pacientů. Velmi často jsou též předepisována kalium šetřící diuretika a kombinace kalium šetřícího a thiazidového diuretika v jednom přípravku.

Tab.8 Frekvence užití látek ze skupiny diuretik

		Počet pacientů	Podíl pacientů v % (100 %=557)
Kalium depleční diuretika	Diuretika thiazidová	17	3,1
	Diuretika kličková	128	23,0
	Diuretika s převážně vasodilatačním účinkem	7	1,3
Kalium šetřící diuretika	Diuretika kalium šetřící	75	13,5
Diuretika kombinaci v	ACE inhibitor a diuretikum thiazidové	9	1,6
	Beta blokátor a diuretikum thiazidové	1	0,2
	Sartan a diuretikum thiazidové	6	1,1
	Diuretikum kalium šetřící a diuretikum thiazidové	66	11,8

4.2.4.3 Frekvence užití látek ze skupiny nesteroidních antiflogistik

Nesteroidní antiflogistika jsou ve vztahu k ovlivnění vnitřního prostředí skupinou velmi různorodou. Podle vlivu na hladiny elektrolytů v séru jsme je rozdělili do skupin (tabulka 9).

Převážně jako antiagregans je kyselina acetylsalicylová podávána více než 32 % pacientům. Nejčastěji užívanými látkami z této skupiny je diclofenak a ibuprofen.

Tab.9 Frekvence užití látek ze skupiny nesteroidních antiflogistik

Látky způsobující:	Léčivo	Počet pacientů	Podíl pacientů v % (100 %=557)
Hypokalemii, retenci Na⁺	kyselina acetylsalicylová	180	32,3
Hyperkalemii, retenci Na⁺	kyselina tiaprofenová	4	0,7
	meloxikam	2	0,4
Hyperkalemii, hyponatremii	indometacin	5	0,9
	diclofenak	17	3,1
Hyperkalemii	nimesulid	8	1,4
	celecoxib	2	0,4
Hyponatremii	ibuprofen	17	3,1

4.2.4.4 Frekvence užití ostatních látek

V tabulce 10 jsou uvedeny ostatní látky, které mohou ovlivňovat S-Na⁺, S-K⁺, S-Cl⁻. Často jsou předepisovány inhibitory protonové pumpy, deriváty purinu, draselné sole, glukokortikoidy, perorální antidiabetika, SSRI.

Tab.10 Frekvence užití látek , které mohou ovlivňovat $S\text{-Na}^+$, K^+ , Cl

Skupina látek	Léčivo	Počet pacientů	Podíl pacientů v % (100 %=557)
Inhibitory protonové pumpy	omeprazol	81	14,5
Deriváty purinu	etofylin, teofylin, aminofylin	60	10,8
Draselné sole	KCl, Kalii hydrogenoaspartas hemihydricus s Magnesii hydrogenoaspartas tetrahydricus	52	9,3
Glukokortikoidy perorální	prednison, hydrokortison, methylprednison, dexamethason, triamcinolon	23	4,1
β2-sympatomimetika-samotná	salbutamol, formoterol, fenoterol	6	1,1
β2-sympatomimetika-v kombinaci	fenoterol a ipratropium, formoterol a budesonid, salmeterol a flutikason	15	2,7
Perorální antidiabetika	glipizid, glimepirid	22	3,9
SSRI	citalopram, sertralin	19	3,4
Hepariny	nadroparin	3	0,5
Antianemika	epoetin	3	0,5
Antiepileptika způsobující hypochloremii	karbamazepin	3	0,5
Antiepileptika způsobující hyponatremii	kyselina valproová, topiramát	3	0,5
ACEI a blokátory kalciových kanálů	trandolapril, verapamil	4	0,7
Imunosupresiva	takrolimus, cyklosporin, mykofenolatum	3	0,5

4.2.5 Analýza biochemických parametrů u pacientů užívajících skupinu léčiv mající vliv na iontovou rovnováhu oproti skupině bez dané farmakoterapie

Následující tabulky 11 a 12 porovnávají mediány hodnot hladin Na^+ , K^+ a Cl^- v séru u pacientů, kteří užívali lék z určité skupiny léků mající vliv na vnitřní prostředí oproti zbylé skupině pacientů, kteří lék z dané skupiny neužívali.

Tab.11 Mediány hodnot $S\text{-Na}^+$, $S\text{-K}^+$, $S\text{-Cl}^-$ u pacientů užívajících lék ze skupiny ACEI, diuretik, diuretik v kombinaci či sartanů oproti pacientům bez této farmakoterapie

	užívali	Na^+		K^+		Cl^-	
		medián (mmol/l)	σ	medián (mmol/l)	σ	medián (mmol/l)	σ
ACE inhibitor	Ano	141	4,699	4,45	0,60051	105	5,3389
	Ne	141	8,333	4,3	0,59154	105	7,1953
Diuretika thiazidová	Ano	139	4,314	4,6	0,62096	102	5,72854
	Ne	141	7,41	4,4	0,59701	105	6,64653
Diuretika kličková	Ano	140	4,48	4,5	0,67802	104	5,55398
	Ne	141	7,98	4,3	0,55814	105	6,91637
Diuretika s převážně vasodilatačním účinkem	Ano	139	3,485	4,1	0,58554	105	4,54606
	Ne	141	7,371	4,4	0,59841	105	6,65791
Diuretika kalium šetřící	Ano	140	5,054	4,7	0,63127	104	5,92306
	Ne	141	7,618	4,3	0,57425	105	6,72137
ACE inhibitor a diuretikum thiazidové	Ano	140	6,642	4,6	0,67721	103	5,17204
	Ne	141	7,349	4,4	0,59765	105	6,65821
Beta blokátor a diuretikum thiazidové	Ano	139	nehodnotitelné, nedostatek pacientů	4,9	nehodnotitelné, nedostatek pacientů	104	nehodnotitelné, nedostatek pacientů
	Ne	141	7,34	4,4	0,59851	105	6,64091
Sartany a diuretikum thiazidové	Ano	144	6,772	4,15	0,64395	106,5	5,93296
	Ne	141	7,338	4,4	0,59723	105	6,64698
Diuretikum kalium šetřící a diuretikum thiazidové	Ano	139	16,552	4,2	0,81925	105	7,06125
	Ne	141	4,746	4,4	0,56173	105	6,5225
Antagonisté angiotenzinu II	Ano	141	3,569	4,3	0,51709	106	3,94908
	Ne	141	7,448	4,4	0,60115	105	6,72317

σ – směrodatná odchylka

Tab.12 Mediány hodnot $S\text{-Na}^+$, $S\text{-K}^+$, $S\text{-Cl}^-$ u pacientů užívajících lék s vlivem na vnitřní prostředí oproti skupině pacientů bez dané léčby

	užívali	Na^+		K^+		Cl^-	
		medián (mmol/l)	σ	medián (mmol/l)	σ	medián (mmol/l)	σ
NSA	Ano	141	4,309	4,2	0,54313	105	5,2889
	Ne	141	7,611	4,4	0,6032	105	6,77171
Kyselina acetylsalicylová	Ano	140	4,795	4,4	0,65768	105	7,40445
	Ne	141	8,278	4,4	0,56354	105	6,24324
Inhibitory protonové pumpy	Ano	141	5,42	4,4	0,62444	104	6,01894
	Ne	141	7,615	4,4	0,59436	105	6,73236
Deriváty purinu	Ano	138	5,672	4,5	0,70538	102,5	5,70265
	Ne	141	7,49	4,4	0,58156	105	6,69283
Draselné sole	Ano	140	4,461	4,4	0,85056	104	5,99791
	Ne	141	7,567	4,4	0,5666	105	6,69198
Glukokortikoidy perorální	Ano	140,5	3,866	4,35	0,79877	104	6,2071
	Ne	141	7,444	4,4	0,58839	105	6,64504
β2- sympatomimetika -samotná	Ano	138,5	3,521	3,9	0,63692	103	2,87518
	Ne	141	7,364	4,4	0,59761	105	6,66498
β2- sympatomimetika - v kombinaci s kortikoidy nebo ipratropiem	Ano	140	5,034	4,45	0,50143	104	4,7492
	Ne	141	7,384	4,4	0,60039	105	6,67708
Perorální antidiabetika	Ano	140	4,487	4,2	0,39152	101	5,54892
	Ne	141	7,426	4,4	0,60536	105	6,65379
SSRI	Ano	142	8,312	4,3	0,43468	107	8,7235
	Ne	141	7,305	4,4	0,60285	105	6,55738
Hepariny	Ano	137	8,622	4,5	0,81854	102	11,0604 4
	Ne	141	7,328	4,4	0,59752	105	6,61294
Antianemika	Ano	144	4,726	5	0,8544	101	0,57735
	Ne	141	7,345	4,4	0,59658	105	6,64857
Antiepileptika	Ano	139	4,858	4,3	0,64317	105	7,79102
	Ne	141	7,359	4,4	0,59841	105	6,62945
ACEI a blokátory kalciových kanálů	Ano	135,5	2,449	3,75	0,37749	101	4,08248
	Ne	141	7,351	4,4	0,5982	105	6,6451
Imunosupresiva	Ano	140,5	2,121	4,8	0,70711	105	1,41421
	Ne	141	7,346	4,4	0,59818	105	6,64669

σ – směrodatná odchylka

4.2.6 Frekvence výskytu zdravotních potíží s vlivem na minerální hospodářství

V propouštěcích zprávách pacientů jsme dále hledali onemocnění a zdravotní potíže, které mohou ovlivňovat vnitřní prostředí a mít vliv na změny v hodnotách $S\text{-Na}^+$, $S\text{-K}^+$ a/nebo $S\text{-Cl}^-$ (viz tabulka 13).

Vzhledem k tomu, že vylučování Na^+ , K^+ a Cl^- probíhá hlavně ledvinami, ke změnám hodnot $S\text{-Na}^+$, $S\text{-K}^+$ a/nebo $S\text{-Cl}^-$ dochází velmi často při postižení funkce ledvin. Onemocnění ledvin jsme v propouštěcích zprávách pacientů hledali v diagnóze a dále pak z hodnot urey a kreatininu zaznamenaných při příjmu, jejichž koncentrace v krvi odráží činnost ledvin. V propouštěcích zprávách mělo 86 pacientů uvedeno mezi diagnózami onemocnění ledvin, 148 pacientů mělo zvýšené hodnoty kreatininu a urey v séru.

K ovlivnění minerálů může dojít u pacientů se srdečním selháním, které bylo v diagnóze uvedeno u 279 pacientů. Protože výkonnost a funkce srdce je popsána ejekční frakcí, zaznamenali jsme i hodnoty ejekční frakce. U 36 pacientů byly hodnoty nižší než 50%. Porucha dýchání a dušnost byla pozorována u 144 pacientů. K častějším poruchám patří i hyperglykémie, řada pacientů byla přijata s otoky, dehydratací, s horečkou, průjmem (viz tabulka 13).

Tab. 13 Frekvence výskytu zdravotních potíží a onemocnění, které mají vztah k minerálnímu hospodářství

		počet pacientů	% z celkového počtu pacientů (n=557)
Porucha polykání		2	0,4
Horečka		38	6,8
Zvracení		38	6,8
Průjem		12	2,2
Diabetes insipidus		1	0,2
Jaterní cirhóza		9	1,6
Chronické srdeční selhání celkově		279	50,1
EF menší než 50 %		36	6,5
Postižení ledvin	uvedeno v „diagnóze“ propouštěcích zpráv	86	15,4
	zvýšený kreatinin v séru (podle biochem. laboratoře FNM)	232	42,5 (n ₁ =546)
	zvýšená urea v séru (podle biochem. laboratoře FNM)	187	34,1 (n ₁ =548)
	zvýšená urea i kreatinin v séru (podle biochem. laboratoře FNM)	148	27,1 (n ₁ =546)
Malnutrice		20	3,6
Infarkt myokardu		5	0,9
Nadbytek mineralokortikoidů		2	0,4
Acidóza		4	0,7
Dehydratace		62	11,1
Porucha dýchání a dušnost		144	25,9
Edémy		89	16,0
Hyperglykémie (hodnoty vyšší než 7,8 mmol/l)		133	23,9

[n₁] je počet pacientů, u nichž byly v propouštěcích zprávách hodnoty uvedeny

4.2.7 Frekvence výskytu dehydratace u pacientů užívajících diuretika

Pro doplnění jsme u pacientů s dehydratací sledovali, zda užívali diuretika, popř. jaký typ diuretik (tabulka 14).

Z celkového počtu 557 pacientů bylo na interní kliniku přijato s dehydratací 62 pacientů, z nichž 25 (tj. 40,3 %) pacientů užívalo kličkové diuretikum. Celkový počet pacientů užívajících kličkové diuretikum bylo 128 (viz. tabulka 8).

Tab. 14 Analýza počtu pacientů přijatých s dehydratací a současně užívajících diuretika

	pacienti s dehydratací a užívající diuretikum	% z celkového počtu dehydratovaných pacientů (100% = 62)
Thiazidové diuretikum	2	3,2
Kličkové diuretikum	25	40,3
Kalium šetřící diuretikum	15	24,2
Thiazidové a kalium šetřící diuretikum v kombinaci	9	14,5
ACEI a thiazidové diuretikum v kombinaci	2	3,2
Sartan a diuretikum thiazidové v kombinaci	0	0
Diuretika s převážně vasodilatačním účinkem	0	0
Betablokátor a diuretikum thiazidové	0	0

4.2.8 Multivariate GLM - závislost změny hodnot sérových hladin Na^+ , K^+ , Cl^- na přítomném onemocnění

Tabulka 15 uvádí hodnoty signifikance a Partial Eta Squared (síla vlivu - η^2) při posuzování vlivu onemocnění či diagnózy na iontovou rovnováhu v organismu. Tabulka 16 pak udává hodnoty signifikance a Partial Eta Squared vlivu onemocnění na jednotlivé sérové hladiny minerálů S- Na^+ , S- K^+ a S- Cl^- .

Z tabulky 15 je patrné, že jako signifikantní na změnu sérových hodnot minerálů se ukázalo poškození funkce ledvin ($\eta^2 = 0,038$), přičemž tabulka 16

hodnotí tento vztah jako signifikantní jen na $S-Cl^-$ ($\eta^2 = 0,021$). Jako silnější se ukázal vliv jaterní cirhózy ($\eta^2 = 0,076$) a ještě o něco výraznější vliv zvracení ($\eta^2 = 0,081$), jak ukazuje tabulka 15. Jaterní cirhóza má signifikantní vliv jen $S-Na^+$ ($\eta^2 = 0,058$), zvracení pak výrazně ovlivňuje sérové hladiny všech tří sledovaných iontů, má však téměř dvojnásobně silnější vliv na $S-Cl^-$ ($\eta^2 = 0,056$) než na $S-Na^+$ ($\eta^2 = 0,030$) a $S-K^+$ ($\eta^2 = 0,034$), jak je patrné z tabulky 16.

Tab. 15 Multivariate tests-výsledky testové statistiky Pillai's Trace-vliv diagnózy na iontovou rovnováhu

Effect	Sig.	Partial Eta Squared η^2
porucha polykání	nelze hodnotit	nelze hodnotit
horečka	0,550	0,009
průjem	0,759	0,005
zvracení	0,000	0,081
průjem	0,759	0,005
diabetes insipidus	0,706	0,006
jaterní cirhóza	0,000	0,076
CHSS	0,665	0,007
postižení funkce ledvin	0,030	0,038
zvýšená sérová hladina urey	0,108	0,026
zvýšená sérová hladina kreatininu	0,427	0,012
malnutrice	0,824	0,004
infarkt myokardu	0,724	0,006
nadbytek mineralokortikoidů	-	-
acidóza	0,172	0,022
dehydratace	0,382	0,013
dušnost	0,917	0,002
edémy	0,467	0,011
EF menší než 50%	0,233	0,018

Tab. 16 Tests of Between- Subjects Effects-vliv diagnózy na jednotlivé sérové hladiny Na^+ , K^+ a Cl^-

Source	Dependent variable	Sig.	Partial Eta Squared η^2	Source	Dependent variable	Sig.	Partial Eta Squared η^2
horečka	Na	0,294	0,005	zvýšený kreatinin	Na	0,996	0,000
	K	0,399	0,003		K	0,104	0,011
	Cl	0,269	0,005		Cl	0,711	0,001
zvracení	Na	0,009	0,030	malnutrice	Na	0,514	0,002
	K	0,005	0,034		K	0,482	0,002
	Cl	0,000	0,056		Cl	0,638	0,001
průjem	Na	0,342	0,004	infarkt myokardu	Na	0,780	0,000
	K	0,639	0,001		K	0,327	0,004
	Cl	0,392	0,003		Cl	0,827	0,000
Diabetes insipidus	Na	0,951	0,000	acidóza	Na	0,973	0,000
	K	0,244	0,006		K	0,654	0,001
	Cl	1,000	0,000		Cl	0,152	0,009
jaterní cirrhoza	Na	0,000	0,058	dehydratace	Na	0,658	0,001
	K	0,767	0,000		K	0,195	0,007
	Cl	0,153	0,009		Cl	0,336	0,004
CHSS	Na	0,301	0,005	dušnost	Na	0,566	0,001
	K	0,481	0,002		K	0,701	0,001
	Cl	0,391	0,003		Cl	0,782	0,000
postižení funkce ledvin	Na	0,531	0,002	edémy	Na	0,137	0,010
	K	0,557	0,001		K	0,974	0,000
	Cl	0,021	0,023		Cl	0,459	0,002
zvýšená urea	Na	0,931	0,000	EF menší než 50%	Na	0,820	0,000
	K	0,060	0,015		K	0,342	0,004
	Cl	0,396	0,003		Cl	0,193	0,007

4.2.9 Multivariate GLM – závislost změny hodnot sérových hladin Na^+ , K^+ , Cl^- na farmakoterapii

Při posuzování vlivu farmakoterapie na změny hodnot S-Na^+ , S-K^+ a S-Cl^- byl jako signifikantní vyhodnocen vliv kalium šetřících diuretik, diuretika kalium šetřícího s thiazidovým diuretikem v kombinaci, deriváty purinu a antianemika (epoetin) (tabulka 17).

Diuretika kalium šetřící mají výraznější vliv na hladiny Na^+ a K^+ v séru, diuretika kalium šetřící a thiazidová v kombinaci na S-Na^+ a S-Cl^- . Deriváty purinu mají signifikantní vliv jen na S-Cl^- , hepariny pak na S-Na^+ . Při hodnocení vlivu antianemik (epoetinu) na jednotlivé S-Na^+ , S-K^+ a S-Cl^- nelze

posoudit, jelikož počet pacientů užívající tuto látku byl malý a vliv nebyl tak silný (tabulka 18).

Thiazidová diuretika mají signifikantní vliv na $S-Cl^-$, vliv na celkovou iontovou rovnováhu se neprojevil jako signifikantní.

Tab. 17 Multivariate tests-výsledky testové statistiky Pillai's Trace- vliv farmakoterapie na iontovou rovnováhu

Effect	Sig.	Partial Eta Squared η^2	Effect	Sig.	Partial Eta Squared η^2
ACE inhibitor	0,395	0,006	Deriváty purinu	0,018	0,019
Diuretika thiazidová	0,098	0,012	Draselné sole	0,389	0,006
Diuretika kličková	0,857	0,001	Glukokortikoidy perorální	0,529	0,004
Diuretika s převážně vasodilatačním účinkem-indap	0,611	0,003	β2-sympatomimetika-samotná	0,767	0,002
Diuretika kalium šetřící	0,001	0,031	β2-sympatomimetika-v kombinaci	0,968	0
ACE inhibitor a diuretikum thiazidové	0,846	0,002	Perorální antidiabetika	0,251	0,008
Beta blokátor a diuretikum thiazidové	0,753	0,002	SSRI	0,732	0,002
Sartany a diuretikum thiazidové	0,531	0,004	Hepariny	0,151	0,01
Diuretikum kalium šetřící a diuretikum thiazidové	0,003	0,026	Antianemika	0,035	0,016
Antagonisté angiotenzinu II	0,452	0,005	Antiepileptika	0,967	0
NSA	0,526	0,004	ACEI a blokátory kalciových kanálů	0,328	0,007
Kyselina acetylsalicylová	0,372	0,006	Imunosupresiva	0,601	0,004
Inhibitory protonové pumpy	0,473	0,005			

Tab. 18 Tests of Between- Subjects Effects-vliv farmakoterapie na jednotlivé sérové hladiny Na^+ , K^+ a Cl^-

Source	Dependent variable	Sig.	Partial Eta Squared η^2	Source	Dependent variable	Sig.	Partial Eta Squared η^2
ACEI	Na	0,219	0,003	Sympato- mimetika a jiná léčiva onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest	Na	0,886	0
	K	0,223	0,003		K	0,758	0
	Cl	0,245	0,003		Cl	0,876	0
ACEI a thiazidová diuretika	Na	0,417	0,001	inhibitory protonové pumpy	Na	0,961	0
	K	0,874	0		K	0,117	0,005
	Cl	0,427	0,001		Cl	0,587	0,001
thiazidová diuretika	Na	0,367	0,002	perorální antidiabetik a	Na	0,868	0
	K	0,339	0,002		K	0,761	0
	Cl	0,044	0,008		Cl	0,082	0,006
kličková diuretika	Na	0,985	0	SSRI	Na	0,713	0
	K	0,444	0,001		K	0,292	0,002
	Cl	0,842	0		Cl	0,534	0,001
kalium šetřící diuretika	Na	0,015	0,011	antiepileptik a	Na	0,685	0
	K	0,002	0,018		K	0,925	0
	Cl	0,149	0,004		Cl	0,988	0
thiazidová a kalium šetřící diuretika	Na	0,001	0,023	hepariny	Na	0,026	0,009
	K	0,509	0,001		K	0,602	0,001
	Cl	0,002	0,018		Cl	0,313	0,002
betablokátor a thiazidové diuretikum	Na	0,764	0	antianemika	Na	0,175	0,004
	K	0,315	0,002		K	0,143	0,004
	Cl	0,837	0		Cl	0,507	0,001
sartany	Na	0,458	0,001	kaliové sole	Na	0,406	0,001
	K	0,206	0,003		K	0,337	0,002
	Cl	0,486	0,001		Cl	0,771	0
sartany a thiazidové diuretikum	Na	0,366	0,002	indap	Na	0,404	0,001
	K	0,343	0,002		K	0,282	0,002
	Cl	0,846	0		Cl	0,421	0,001
NSA	Na	0,537	0,001	ACEI a blokátory kalciového kanálu	Na	0,213	0,003
	K	0,465	0,001		K	0,157	0,004
	Cl	0,266	0,002		Cl	0,29	0,002
kyselina acetylsalicylo vá	Na	0,901	0	imunosupre siva	Na	0,972	0
	K	0,138	0,004		K	0,185	0,003
	Cl	0,33	0,002		Cl	0,987	0
glukokortikoi dy	Na	0,45	0,001	β 2- selektivní adrenomime tika	Na	0,817	0
	K	0,22	0,003		K	0,49	0,001
	Cl	0,304	0,002		Cl	0,54	0,001
deriváty purinu	Na	0,057	0,007				
	K	0,088	0,006				
	Cl	0,026	0,01				

4.2.10 Vliv farmakoterapie na $S\text{-Na}^+$ hodnocený metodou regresních stromů

Při posuzování vlivu farmakoterapie na $S\text{-Na}^+$ metodou regresních stromů se jako nejrizikovější ukázala thiazidová a kalium šetřící diuretika v kombinaci ($P\text{-value} = 0,000$), u nichž průměrná hodnota $S\text{-Na}^+$ byla 136,2 mmol/l, tedy mírně pod rozmezím fyziologických hodnot (příloha 1). U pacientů, kteří kombinaci těchto dvou diuretik neužívali, měla nejsilnější vliv na $S\text{-Na}^+$ kalium šetřící diuretika a tento vliv je zesílen užíváním derivátů purinu. U pacientů užívajících deriváty purinu a kalium šetřící diuretika současně byla zjištěna průměrná hodnota $S\text{-Na}^+$ 135,4 mmol/l.

U pacientů, kteří neužívali thiazidová diuretika s kalium šetřícími v kombinaci a ani kalium šetřící diuretika samotná se jako signifikantní ukázalo užívání ACE inhibitorů a blokátorů kalciových kanálů v kombinaci ($P\text{-value} = 0,039$) s průměrnou hodnotou $S\text{-Na}^+$ 135,0 mmol/l (příloha 1).

4.2.11 Vliv farmakoterapie na $S\text{-K}^+$ hodnocený metodou regresních stromů

Signifikantní vliv na změnu hladin $S\text{-K}^+$ měla kalium šetřící diuretika ($P\text{-value} = 0,000$). Negativní vliv je navíc zesílen užíváním draselných suplement ($P\text{-value} = 0,021$). Průměrná hodnota $S\text{-K}^+$ u pacientů užívajících kalium šetřící diuretika a draselná suplementa současně byla 5,2 mmol/l (příloha 2).

4.2.12 Vliv farmakoterapie na $S\text{-Cl}^-$ hodnocený metodou regresních stromů

Při hodnocení vlivu farmakoterapie na $S\text{-Cl}^-$ měla signifikantní vliv kombinace diuretika thiazidového a kalium šetřícího ($P\text{-value} = 0,003$). U pacientů bez této kombinace bylo vyhodnoceno jako signifikantní užívání derivátů purinu. Další pokles hladiny $S\text{-Cl}^-$ je pak dále u těchto pacientů zjištěn po podávání kalium šetřících diuretik. Průměrná hodnota $S\text{-Cl}^-$ tak u pacientů s kalium šetřícími diuretiky a deriváty purinu byla 99,4 mmol/l (příloha 3).

U pacientů, kteří neužívali žádnou z předchozích skupin léčiv, byl vyhodnocen nejsilnější vliv thiazidových diuretik ($P\text{-value} = 0,022$). Průměrná hodnota $S\text{-Cl}^-$ u těchto pacientů byla 101,7 mmol/l (příloha 3).

4.2.13 Vliv diagnózy na S-Na⁺ hodnocený metodou regresních stromů

Při posuzování vlivu onemocnění a dalších zdravotních komplikací na S-Na⁺ byla vyhodnocena jako nejsilnější rizikový faktor jaterní cirhóza (P-value=0,000), jež byla diagnostikována u pacientů v devíti případech. Průměrná hodnota S-Na⁺ klesla u těchto pacientů na 119,9 mmol/l oproti průměrné hodnotě 140,0 mmol/l u pacientů bez této diagnózy, u nichž mělo signifikantní vliv na změny hodnot S-Na⁺ zvracení (P-value=0,008) (příloha 4).

4.2.14 Vliv diagnózy na S-K⁺ hodnocený metodou regresních stromů

Nejsilnějším vlivem na S-K⁺ byla vyhodnocena zvýšená hladina urey (P-value=0,000) ve smyslu zvýšení hodnot S-K⁺, které je pak dále u těchto pacientů podpořeno i zvýšenou hladinou kreatininu (P-value=0,027). Vliv na hodnoty S-K⁺ u pacientů se zvýšenými hodnotami urey a kreatininu (průměrná hodnota S-K⁺ 4,7 mmol/l) je dále signifikantně ovlivňován současně přítomnou horečkou ve smyslu poklesu hodnot S-K⁺ (průměrná hodnota 3,9 mmol/l).

U pacientů bez zvýšené hodnoty urey mělo signifikantní vliv na hodnoty S-K⁺ zvracení (P-value=0,030) a navíc u těchto pacientů mělo na hodnotu S-K⁺ silný vliv současně zvýšení hladin kreatininu (příloha 5).

4.2.15 Vliv diagnózy na S-Cl⁻ hodnocený metodou regresních stromů

Signifikantní vliv na hodnoty S-Cl⁻ mělo zvracení (P-value=0,001). U pacientů bez této komplikace byl zaznamenán silný vliv přítomné nefropatie (P-value=0,022) a u pacientů bez této diagnózy byl vyhodnocen jako signifikantní vliv dehydratace (příloha 6).

4.2.16 Vliv diagnózy a farmakoterapie na S-Na⁺ hodnocený metodou regresních stromů

Z hlediska farmakoterapie a přítomných zdravotních komplikací má nejsilnější vliv na S-Na⁺ jaterní cirhóza (P-value=0,000). U pacientů bez cirhózy se jako signifikantní ukázalo užívání thiazidových a kalium šetrných

diuretik v kombinaci, u nichž pak hodnoty $S\text{-Na}^+$ dále signifikantně ovlivňuje dušnost ($P\text{-value}=0,014$).

U pacientů bez jaterní cirhózy, kteří neužívají thiazidová a kalium šetřící diuretika v kombinaci, mají nejsilnější vliv na $S\text{-Na}^+$ diuretika kalium šetřící ($P\text{-value}=0,000$) (příloha 7).

4.2.17 Vliv diagnózy a farmakoterapie na $S\text{-K}^+$ hodnocený metodou regresních stromů

Při hodnocení vlivu farmakoterapie a onemocnění na $S\text{-K}^+$ jsme jako signifikantní vyhodnotili užívání kalium šetřících diuretik ($P\text{-value}=0,000$). U těchto pacientů je dále rizikové z hlediska $S\text{-K}^+$ zvýšení hladin urey v séru ($P\text{-value}=0,006$).

U pacientů bez kalium šetřících diuretik bylo signifikantní na změny $S\text{-K}^+$ zvracení ($P\text{-value}=0,006$) a u pacientů bez kalium šetřících diuretik a bez přítomného zvracení jsme jako signifikantní vyhodnotili zvýšení hladin kreatininu v séru (příloha 8).

4.2.18 Vliv diagnózy a farmakoterapie na $S\text{-Cl}^-$ hodnocený metodou regresních stromů

Signifikantní vliv na hodnoty $S\text{-Cl}^-$ mělo zvracení ($P\text{-value}=0,001$), u pacientů bez tohoto stavu jsme jako statisticky významné vyhodnotili užívání derivátů purinu. Dále jako signifikantní pro změnu $S\text{-Cl}^-$ se ukázalo užívání kalium šetřících diuretik a to u pacientů, kteří zároveň užívají deriváty purinu. Tito pacienti měli průměrnou hodnotou $S\text{-Cl}^-$ při příjmu 99,3 mmol/l oproti průměrné hodnotě 105,4 mmol/l u pacientů bez výše uvedené farmakoterapie a zdravotních komplikací (příloha 9).

4.2.19 Vliv teploty na $S\text{-Na}^+$, $S\text{-K}^+$ a $S\text{-Cl}^-$

U každého pacienta jsme zaznamenali datum přijetí na interní kliniku a vyhledali průměrnou denní teplotu a teplotu naměřenou ve 14:00 v daný den. Provedli jsme hodnocení vlivu teplot na $S\text{-Na}^+$, $S\text{-K}^+$ a $S\text{-Cl}^-$ (tabulka 19). Vliv teploty na hodnoty sérových koncentrací jednotlivých minerálů však nebyl vyhodnocen jako signifikantní.

Tab. 19 Vliv teplot na $S\text{-Na}^+$, $S\text{-K}^+$ a $S\text{-Cl}^-$

		průměrná denní teplota	teplota naměřená v 14:00
Na⁺	Pearson Correlation	0,071	0,076
	Sig.	0,096	0,077
K⁺	Pearson Correlation	0,087	0,094
	Sig.	0,173	0,137
Cl⁻	Pearson Correlation	0,016	0,015
	Sig.	0,711	0,727

Correlation is significant at the 0,01 level

5. Diskuse

Tato rigorózní práce je zaměřena na sledování vlivu farmakoterapie na vnitřní prostředí organismu.

Objem a složení vnitřního prostředí v organismu jsou dány dynamickou rovnováhou procesů, které mají souvislost s vnitřním prostředím. Hodnoty mohou kolísat jen v úzkém rozmezí. Při změně objemu či koncentrace elektrolytů vzniká porucha hospodaření s vodou a elektrolyty, která může mít závažné důsledky pro organismus. Pokud jsou při biochemických vyšetření pacienta zjištěny hodnoty, které jsou mimo fyziologická rozmezí, je třeba provést účinné zásahy vedoucí k obnově stálosti vnitřního prostředí.

Skutečnost, že řada léčiv může ovlivnit hladiny elektrolytů v séru, je obecně známa a v řadě případů lze tento vliv vysvětlit na základě znalosti mechanismu účinku daného léčiva. Stejně jako léčiva, tak i onemocnění a akutní zdravotní komplikace jako je zvracení, průjem, horečka apod., mohou narušit stálost vnitřního prostředí. Na vnitřní rovnováhu tak může mít vliv i více faktorů najednou-polypragmasie i polymorbidita. Tento fakt někdy může značně zkomplikovat snahu o obnovení rovnováhy a vyžaduje posouzení celkového zdravotního stavu pacienta a jeho farmakoterapie. Stejně tak je i nezbytné před nasazením léčiva s výraznějším efektem na hladiny elektrolytů posoudit současnou farmakoterapii a zdravotní stav, aby pacient nebyl vystaven nebezpečí poruše vnitřního prostředí s následnými komplikacemi.

Důležitá je i role lékárníka, který by měl pacienta upozornit na doplnění tekutin s vyšším obsahem elektrolytů při průjmu, zvracení, zvýšeném pocení u infekčních onemocnění apod., poskytnout informace o nežádoucích účincích léků a hodnotit interakce, dotazováním zjistit, zda je pacient monitorován a v případě potřeby doporučit konzultaci s lékařem.

Cílem rigorózní práce je vyhodnotit vliv farmakoterapie a onemocnění na změny vnitřního prostředí, respektive na změny hodnot v sérových koncentracích Na^+ , K^+ , Cl^- . Soubor 557 náhodně vybraných pacientů není rozsáhlý, řada informací nebylo možno zjistit - např. jak dlouho před přijetím do nemocnice byla léčiva pacienty užívána, v jaké dávce a v jakém dávkovacím režimu, jak dlouho zdravotní komplikace (např. průjem, zvracení, horečka) před přijetím trvaly, v jakém rozsahu apod., tudíž zcela jasné závěry tato práce nepřináší.

V rigorózní práci jsme sledovali hodnoty Na^+ , K^+ , Cl^- v séru naměřených při příjmu pacienta na interní kliniku fakultní nemocnice v Motole. Biochemické parametry byly ve většině případů vyšetřovány a zaznamenány v propouštěcích zprávách. Hodnota S-Na^+ byla uvedena u 552 pacientů,

hodnota $S-K^+$ u 549 pacientů a hodnota $S-Cl^-$ byla v propouštěcí zprávě zaznamenána u 551 pacientů z celkového počtu 557 pacientů.

Podle kritérií VFN jsme hyponatremii vyhodnotili u 96 pacientů, tj. 17,8 % z 552 pacientů, u nichž hodnota Na^+ byla uvedena.

Z léčiv, která mohou vést k hyponatremii, jsme v celém souboru pacientů zaznamenali užívání následujících: ze skupiny ACE inhibitorů-fosinopril, ramipril, lisinopril, trandolapril, enalapril, cilazapril, kaptopril, dále ACE inhibitory a diuretika thiazidová v kombinaci, diuretika thiazidová, diuretika kličková, diuretika kalium šetřící, diuretika s převážně vasodilatačním účinkem (indap), diuretika thiazidová a kalium šetřící v kombinaci, betablokátory selektivní a diuretika thiazidová v kombinaci, sartany, sartany a diuretika thiazidová v kombinaci, ze skupiny nesteroidních antiflogistik – ibuprofen, indometacin, diklofenak, dále inhibitory protonové pumpy, perorální antidiabetika, SSRI, ze skupiny antiepileptik – karbamazepin, kyselina valproová, z imunosupresiv takrolimus.

K onemocněním a zdravotním komplikacím podílejících se na vzniku hyponatremie jsme u pacientů zaznamenali následující: zvracení, průjem, nadměrné pocení při infekčních stavech (kdy ztráty vody mohly být nedostatečně hrazeny tekutinami se sníženým obsahem elektrolytů), dále pak jaterní cirhóza s edémy, renální onemocnění (při němž se snižuje tubulární resorpce Na^+), srdeční selhání a deficit mineralokortikoidů.

Hypernatremii jsme vyhodnotili u 55 pacientů, tj. 10,1 % pacientů z počtu 552 pacientů.

Zvýšené hodnoty $S-Na^+$ mohla vyvolat tato léčiva: kortikoidy, ze skupiny NSA – kyselina acetylsalicylová, meloxicam, kyselina tiaprofénová.

Onemocnění a zdravotní komplikace, které mohou vyvolat hypernatremii, byly u pacientů zaznamenány následující: porucha polykání s nedostatečným příjmem vody, horečnaté stavy se zvýšeným pocením, zvracení, průjem, diabetes insipidus, respirační acidóza, nenatřivá osmotická diuréza (při vzrůstu sérové koncentrace glukózy a močoviny). Průměrný věk pacientů byl téměř 72 let, proto můžeme předpokládat, že ke zvýšeným hladinám Na^+ mohlo dojít i následkem dehydratace, protože starší lidé mají snížený pocit žízně.

Hypokalemie byla zaznamenána u 76 pacientů přijatých na interní kliniku, tj. 13,8 % pacientů z počtu 549, u nichž hodnota byla uvedena.

Z léčiv, která mohou hypokalemii vyvolat, jsme v souboru zaznamenali následující: diuretika kličková, diuretika thiazidová, diuretika s převážně vasodilatačním účinkem, diuretikum thiazidové s kalium šetřícím v kombinaci, ACE inhibitor s diuretikem thiazidovým v kombinaci, betablokátor selektivní a

thiazidové diuretikum v kombinaci, sartan s diuretikem thiazidovým v kombinaci, kortikoidy, deriváty purinu, ze skupiny NSA – kyselina acetylsalicylová, β 2-selektivní adrenomimetika, sympatomimetika a jiná léčiva onemocnění dýchacích cest, inhibitory protonové pumpy, ze skupiny imunosupresiv – takrolimus a mykofenolát mofetil.

Mimo farmakoterapie se na rozvoji hypokalemie mohou podílet tato onemocnění: akutní infarkt myokardu, nadbytek mineralokortikoidů, zvracení, osmotická diuréza, metabolická acidóza, průjem, nadměrné pocení.

Podle kritérií VFN odpovídaly hodnoty hyperkalemii u 30 pacientů, tj. 5,5 % z počtu 549 pacientů, u nichž hodnoty byly uvedeny.

Ze skupin léčiv, které mohou snižovat $S-K^+$, se v souboru objevily tyto: ACE inhibitory, ACE inhibitor s diuretikem thiazidovým v kombinaci, ACE inhibitor s betablokátozem v kombinaci, diuretika kalium šetřící, diuretikum kalium šetřící a thiazidové v kombinaci, sartany, sartan a diuretikum thiazidové v kombinaci, draselná suplementa, ze skupiny NSA – indometacin, meloxicam, kyselina tiaprofénová, nimesulid, celecoxib, diklofenak, dále pak hepariny, antianemika a imunosupresiva.

Kromě výše uvedených léčiv mohou rozvoj hyperkalemie potencovat i zdravotní komplikace a onemocnění, z nichž byla ve skupině pacientů diagnostikována: acidóza, hyperglykémie a nedostatečná funkce ledvin.

Hypochloremie se objevila u 52 pacientů, tj. 9,4 % z 551 pacientů, u nichž byla hodnota $S-Cl^-$ uvedena.

Z léčiv, která mohou vyvolat pokles $S-Cl^-$, byla pacienty v souboru užívána následující: ACE inhibitor s diuretikem thiazidovým v kombinaci, diuretika thiazidová, diuretika kličková, diuretika s převážně vasodilatačním účinkem a diuretikum kalium šetřící s thiazidovým v kombinaci.

Onemocnění, která se mohla podílet na rozvoji hypochloremie, se vyskytla u pacientů následující: nadbytek mineralokortikoidů, dušnost s déle přetrvávající hyperkapnií a zvracení.

Hyperchloremii jsme podle kritérií VFN vyhodnotili u 158 pacientů, tj. 28,7 % z počtu 551 pacientů, u nichž hodnota $S-Cl^-$ v propouštěcích zprávách byla zaznamenána.

Z léčiv, která mohou vyvolat zvýšené hodnoty $S-Cl^-$, byl v souboru pacientů užíván pouze topiramát.

Z onemocnění, jež mohly vést k hyperchloremii, byla u pacientů diagnostikována následující: nefropatie, jaterní cirhóza vedoucí k tubulární acidóze, chronická hyperventilace (např. při horečce), hypoxie a průjem.

Vliv farmakoterapie a diagnostikovaných onemocnění na $S\text{-Na}^+$, $S\text{-K}^+$ a $S\text{-Cl}^-$ jsme statisticky vyhodnotili pomocí multivariate GLM a dále pomocí metody regresních stromů.

Při posuzování vlivu farmakoterapie na $S\text{-Na}^+$, $S\text{-K}^+$ a $S\text{-Cl}^-$ metodou multivariate GLM jsme vyhodnotili jako signifikantní vliv diuretik kalium šetřících (Sig.=0,001), diuretika kalium šetřícího s thiazidovým v kombinaci (Sig.=0,003), derivátů purinu (Sig.=0,018) a antianemik (Sig.=0,035).

Při užívání diuretik kalium šetřících může dojít k rozvoji hyperkalemie a hyponatremie (podle SPC-AISLP 2006.1 a Micromedexu 2006). Tato diuretika užívalo 75 pacientů, tj. 13,5 % z celkového počtu. Medián hodnot $S\text{-K}^+$ u pacientů užívajících tato diuretika byl 4,7 mmol/l oproti 4,3 mmol/l u pacientů bez této farmakoterapie. Medián hodnot $S\text{-Na}^+$ pacientů s touto farmakoterapií byl 140 mmol/l ve srovnání s hodnotou 141 mmol/l u pacientů, kteří tato diuretika neužívali. Při hodnocení vlivu kalium šetřících diuretik na jednotlivé hladiny Na^+ , K^+ a Cl^- byl potvrzen signifikantní vliv na $S\text{-K}^+$ (Sig.=0,002, $\eta^2=0,018$) a dále i signifikantní vliv na $S\text{-Na}^+$ (Sig.=0,015, $\eta^2=0,011$). Výsledky tak potvrzují riziko hyperkalemie a hyponatremie při užívání diuretik kalium šetřících.

Diuretikum thiazidové s kalium šetřícím v kombinaci může vyvolat hypo- i hyperkalemii (riziko hypokalemického efektu thiazidového diuretika může být kompenzováno hyperkalemickým efektem kalium šetřícího diuretika), hyponatremii i hypochloremii (riziko hypochloremie uvedeno jen v SPC-AISLP 2006.1 a připisováno thiazidovému diuretikum). Tuto kombinaci užívalo 66 pacientů, tj. 11,8 % z celkového počtu pacientů. Mediány hodnot koncentrací v séru u pacientů s touto farmakoterapií byly $S\text{-Na}^+$ 139 mmol/l, $S\text{-K}^+$ 4,2 mmol/l a $S\text{-Cl}^-$ 105 mmol/l oproti $S\text{-Na}^+$ 141 mmol/l, $S\text{-K}^+$ 4,4 mmol/l a $S\text{-Cl}^-$ 105 mmol/l u pacientů bez této kombinace.

Signifikantní vliv byl vyhodnocen na $S\text{-Na}^+$ (Sig.=0,001, $\eta^2=0,023$) a vliv na $S\text{-Cl}^-$ (Sig.=0,002, $\eta^2=0,018$). Vliv na $S\text{-K}^+$ nebyl vyhodnocen jako statisticky významný, změny na $S\text{-K}^+$ při užívání těchto diuretik nemusí být výrazné díky protichůdnému vlivu obou diuretik kombinace na hladinu K^+ .

Deriváty purinu mohou vyvolat hypokalemii (podle SPC-AISLP 2006.1, v Micromedexu 2006 uvedeno není). Počet pacientů s touto farmakoterapií byl 60, tj. 10,8 % z celkového počtu pacientů. Medián hodnot $S\text{-K}^+$ u pacientů s touto farmakoterapií byl 4,5 mmol/l oproti 4,4 mmol/l u pacientů, kteří tato léčiva neužívali, vliv na $S\text{-K}^+$ však nebyl vyhodnocen jako signifikantní (Sig.=0,088). Při hodnocení vlivu derivátů purinu na jednotlivé biochemické parametry byl vyhodnocen jako statisticky významný vliv na $S\text{-Cl}^-$ (Sig.=0,026

mmol/l, $\eta^2=0,010$). U pacientů, kteří užívali deriváty purinu byl vypočítán medián $S-Cl^-$ 102,5 mmol/l oproti hodnotě 105 mmol/l zjištěné u pacientů, kteří tuto farmakoterapii neměli. Riziko hypochlorémie však uváděno není. Může souviset s diuretickým účinkem derivátů purinu vyvolaným vyšším průtokem ledvinami, vzestupem glomerulární filtrace a redukcí tubulární reabsorpce. Také tu ale může hrát roli vliv jiných farmak či případné přítomné onemocnění. Vliv těchto faktorů metoda GLM však neumožňuje posoudit.

Antianemika (epoetin) při užívání mohou vyvolat hyperkalemii (podle SPC-AISLP 2006.1, v Micromedexu 2006 uvedeno není). Antianemika užívali jen 3 pacienti, tj. 0,5 % z celkového počtu pacientů. Medián hodnot $S-K^+$ u pacientů, kteří antianemika užívali, byl 5,0 mmol/l oproti 4,4 mmol/l u pacientů bez této farmakoterapie. Vliv podávání epoetinu na biochemickou rovnováhu byl statisticky významný, ale při hodnocení vlivu antianemik na sérové hodnoty jednotlivých biochemických parametrů se neprokázal žádný jako signifikantní. Počet pacientů užívajících antianemika byl však příliš malý.

Při statistickém zpracování vlivu farmakoterapie na biochemickou rovnováhu obecně metodou multivariate GLM se vliv thiazidových diuretik a nízkomolekulárních heparinů neprokázal statisticky významný, ale při hodnocení vlivu těchto dvou skupin látek na jednotlivé hodnoty $S-Na^+$, $S-K^+$ a $S-Cl^-$ byl vyhodnocen signifikantní vliv thiazidových diuretik na $S-Cl^-$ (Sig.=0,044, $\eta^2=0,088$) a vliv nízkomolekulárních heparinů na $S-Na^+$ (Sig.=0,026, $\eta^2=0,009$).

Thiazidová diuretika mohou vyvolat hyponatremii, hypokalemii i hypochloremii (podle SPC-AISLP 2006.1 i Micromedexu 2006). Mediány hodnot u pacientů užívajících tato diuretika byla $S-Na^+$ 139 mmol/l, $S-K^+$ 4,6 mmol/l a $S-Cl^-$ 102 mmol/l oproti hodnotám pacientů bez těchto diuretik $S-Na^+$ 141 mmol/l, $S-K^+$ 4,2 mmol/l a $S-Cl^-$ 105 mmol/l. Vliv thiazidových diuretik na $S-Na^+$ a $S-K^+$ nebyl vyhodnocen jako signifikantní. Tato diuretika byla užívána jen 17 pacienty, tj. 3,1 % z celkového počtu pacientů.

Podávání nízkomolekulárních heparinů může vyvolat hyperkalemii (podle SPC-AISLP 2006.1 i Micromedexu 2006). Pacienti s touto medikací byli 3, tj. 0,5 % celkového počtu pacientů. Medián hodnot $S-K^+$ pacientů s touto farmakoterapií byl 4,5 mmol/l oproti 4,4 mmol/l pacientů, jímž hepariny nebyly podávány. Signifikantní vliv podávání heparinů na $S-K^+$ zjištěn nebyl, vyhodnocen byl statisticky významný vliv na hodnoty $S-Na^+$. Vliv heparinů na $S-Na^+$ popisován není, metoda GLM však neumožňuje hodnotit současný vliv i jiných léčiv a onemocnění, jak již bylo uvedeno výše. Navíc skupina pacientů užívajících nízkomolekulární hepariny byla velmi malá.

Statistickou metodou multivariate GLM jsme dále hodnotili vliv onemocnění a dalších zdravotních komplikací na biochemickou rovnováhu. Statisticky významný vliv na poruchu vnitřní rovnováhy mělo snížení funkce ledvin (Sig.=0,030, $\eta^2=0,038$), dvojnásobně silnější vliv pak jaterní cirhóza (Sig.=0,000, $\eta^2=0,076$) a nejsilnější vliv zvracení (Sig.=0,000, $\eta^2=0,081$).

Zvracení může být příčinou hypernatremie, pokud ztráty vody převažují nad ztrátami Na^+ , hyponatremie při hypovolemii, pokud ztráty Na^+ jsou významnější. Dále zvracení může způsobit hypokalemii jako následek metabolické alkalózy, jež vyvolá výstup H^+ z ICT do ECT a vstup Na^+ a K^+ do buněk a navíc vzniklá hypovolemie zvýší sekreci aldosteronu vedoucí ke zvýšeným ztrátám K^+ močí. A v neposlední řadě vede k hypochloremii. Zvracení však může být i projevem akutní hyponatremie a těžkých forem hyperkalemie. Zvracení mělo signifikantní vliv na S-Na^+ (Sig.=0,009, $\eta^2=0,030$), na hodnotu S-K^+ (Sig.=0,005, $\eta^2=0,034$) a nejvýraznější vliv na S-Cl^- (Sig.=0,000, $\eta^2=0,056$). Počet pacientů, uvádějících při příjmu na interní kliniku zvracení, bylo 38, tj. 6,8 % z celkového počtu pacientů.

Jaterní cirhóza může vést k hyponatremii při edémových stavech či k hyperchloremii. Jaterní cirhóza byla diagnostikována u 9 pacientů, tj. 1,6 %. Při hodnocení vlivu jaterní cirhózy na jednotlivé hodnoty Na^+ , K^+ a Cl^- byl zjištěn statisticky významný vliv cirhózy na sérové hodnoty Na^+ (Sig.=0,000, $\eta^2=0,058$). Statisticky významný vliv cirhózy jater na sérové hladiny Cl^- vyhodnocen nebyl. Skupina pacientů s jaterní cirhózou však byla velmi malá a hladina Cl^- může být ovlivněna další farmakoterapií či jinými zdravotními komplikacemi.

Protože Na^+ , K^+ a Cl^- jsou vylučovány především ledvinami, postižení funkce ledvin hraje významnou roli ve změnách S-Na^+ , S-K^+ a S-Cl^- . Poruchu funkce ledvin mělo v propouštěcí zprávě uvedeno 86 pacientů, tj. 15,4 % pacientů z celkového počtu. Zvýšené hladiny urey a kreatininu v séru, které odráží činnost ledvin, mělo 148 pacientů, tj. 27,1 % pacientů z celkového počtu. Porucha funkce ledvin měla signifikantní vliv na S-Cl^- (Sig.=0,021), vliv však není tak silný ($\eta^2=0,023$). Vliv na hodnoty S-Na^+ , S-K^+ nebyl vyhodnocen metodou GLM jako statisticky významný.

Kromě metody GLM jsme pro statistické zpracování použili metodu regresních stromů, která nám oproti metodě GLM umožnila posoudit, zda mají na biochemické parametry vliv i jiná léčiva či onemocnění zároveň.

Při hodnocení vlivu samotné farmakoterapie na S-Na^+ měla nejsilnější vliv kombinace thiazidového a kalium šetřícího diuretika (P-value=0,000). Co se

týče vlivu kombinace těchto diuretik na hladinu $S\text{-Na}^+$, může tato kombinace při užívání vyvolat hyponatremii. Pacienti s touto kombinací měli průměrné hladiny $S\text{-Na}^+$ nižší oproti pacientům bez této kombinace (136,2 mmol/l oproti 140,2 mmol/l), což potvrzuje uváděné riziko. Pokud pacienti kombinaci těchto dvou diuretik neužívali, metodou regresních stromů byl vyhodnocen statisticky významný vliv na $S\text{-Na}^+$ kalium šetřících diuretik ($P\text{-value}=0,000$), která podle SPC-AISLP 2006.1 a SPC mohou vyvolat hyponatremii. Opět došlo u pacientů s těmito diuretiky k poklesu $S\text{-Na}^+$ (138 mmol/l oproti 140,5 mmol/l), riziko hyponatremie tak bylo potvrzeno. U těchto pacientů, kteří užívali kalium šetřící diuretika, se pak dále ukázalo jako rizikové z hlediska změn hodnot $S\text{-Na}^+$ podávání derivátů purinu ($P\text{-value}=0,002$) vedoucí k dalšímu poklesu $S\text{-Na}^+$. Průměrné hodnoty $S\text{-Na}^+$ u pacientů užívajících kalium šetřící diuretika a současně deriváty purinu klesly na 135,4 mmol/l oproti hodnotě 139,4 mmol/l u pacientů, kteří brali kalium šetřící diuretika, ale neužívali deriváty purinu. Riziko hyponatremie u derivátů purinu uváděno není, může ale souviset s mírným diuretickým účinkem těchto léčiv. U pacientů, kteří neužívali kalium šetřící diuretika ani v kombinaci s thiazidovými a ani deriváty purinu, měla signifikantní vliv na $S\text{-Na}^+$ kombinace ACE inhibitoru s blokátorem kalciového kanálu ($P\text{-value}=0,039$). U pacientů došlo k poklesu hodnot $S\text{-Na}^+$ ze 140,5 mmol/l na 135 mmol/l. V souboru byli tři pacienti s touto kombinací a jednalo se konkrétně o kombinaci trandolaprilu a verapamilu. U této kombinace vliv na $S\text{-Na}^+$ v SPC-AISLP 2006.1 a Micromedex uváděn není, je však uváděno riziko hyponatremie u samotného trandolaprilu v Micromedexu 2006.1. Vyhodnocený vliv nebyl tak výrazný. Počet pacientů byl velmi malý, proto pro potvrzení vlivu na hladinu Na^+ by bylo potřeba provést hodnocení s větším souborem pacientů

Při hodnocení vlivu jen diagnóz a onemocnění měla statisticky významný vliv jaterní cirhóza ($P\text{-value}=0,000$). Z hlediska hladin Na^+ může cirhóza vést k hyponatremii. Průměrná hodnota $S\text{-Na}^+$ u pacientů s cirhózou byla 119,9 mmol/l oproti 140,0 mmol/l u pacientů bez cirhózy. U pacientů bez cirhózy pak mělo statisticky významný vliv zvracení ($P\text{-value}=0,008$). Zvracení může vyvolat hyper- i hyponatremii (viz. výše). Průměrná $S\text{-Na}^+$ u pacientů s touto komplikací byla 137,9 mmol/l oproti 140,2 mmol/l, což naznačuje významnější ztráty Na^+ .

Statisticky nejvýznamnější vliv na $S\text{-Na}^+$ má jaterní cirhóza ($P\text{-value}=0,000$), pokud sledujeme vliv farmakoterapie, onemocnění a diagnóz současně. Pacienti, kteří nemají cirhózu jater, jsou z hlediska změn $S\text{-Na}^+$ nejvíce riziková ti, co užívají thiazidové a kalium šetřící diuretikum v kombinaci ($P\text{-value}=0,001$) vedoucí k poklesu $S\text{-Na}^+$, u nichž pak dalším rizikovým faktorem z hlediska změn $S\text{-Na}^+$ je dušnost ($P\text{-value}=0,014$), která naopak může vést hypernatremii jako následek acidózy. Průměrné hodnoty $S\text{-Na}^+$ u dušných pacientů byla 140,8 mmol/l oproti 136,8 mmol/l u pacientů bez

potíží. Ve druhé větvi u pacientů bez jaterní cirhózy a bez kombinace thiazidových a kalium šetřících diuretik mělo signifikantní vliv podávání kalium šetřících diuretik ($P\text{-value}=0,000$). Kalium šetřící diuretika mohou vyvolat hyponatremii (viz výše), průměrná hodnota $S\text{-Na}^+$ u pacientů s kalium šetřícími diuretiky byla 138,4 mmol/l, u pacientů bez diuretik 140,6 mmol/l.

Při posuzování vlivu farmakoterapie na $S\text{-K}^+$ metodou regresních stromů měla nejsilnější vliv na změnu hladin K^+ kalium šetřící diuretika ($P\text{-value}=0,000$). Jak bylo výše uvedeno, při užívání těchto diuretik může dojít k rozvoji hyperkalemie. Pacienti užívající tato diuretika měli průměrné hodnoty $S\text{-K}^+$ 4,7 mmol/l oproti 4,3 mmol/l u pacientů bez této medikace. Hyperkalemie u pacientů s kalium šetřícími diuretiky byla dále zhoršena současným podáváním draselných suplement ($P\text{-value}=0,021$). Celkem 10 pacientů ze souboru užívalo kalium šetřící diuretika a draselná suplementa a jejich průměrné hodnoty $S\text{-K}^+$ byly 5,2 mmol/l oproti 4,7 mmol/l u pacientů užívajících jen kalium šetřící diuretika. Riziko hyperkalemie po kalium šetřících diuretikách a draselných suplement bylo potvrzeno. Současné užívání látek z těchto dvou skupin může být vzhledem k riziku hyperkalemii klinicky významné.

Hodnocení vlivu onemocnění a diagnóz na $S\text{-K}^+$ ukázalo signifikantní vliv na změnu $S\text{-K}^+$ zvýšení hodnot urey ($P\text{-value}=0,000$) a dále pak kreatininu ($P\text{-value}=0,027$), jejichž zvýšené hodnoty odráží sníženou funkci ledvin. Tito pacienti měli zvýšené hodnoty K^+ v séru, což potvrzuje riziko hyperkalemie při snížené funkci ledvin vedoucí ke snížené renální exkreci K^+ (průměrná hodnota $S\text{-K}^+$ u pacientů se zvýšenou hladinou urey a kreatininu v séru byla 4,7 mmol/l oproti 4,3 mmol/l). U těchto pacientů může být dále hladina K^+ v séru ovlivněna horečkou, která měla statisticky významný vliv na pokles $S\text{-K}^+$ ($P\text{-value}=0,045$). Při horečce může docházet k nadměrnému pocení. Při déle trvajícím pocení se zvyšují ztráty K^+ potem vedoucí ke snížení $S\text{-K}^+$. Průměrná hodnota $S\text{-K}^+$ u pacientů se zvýšenými hladinami urey a kreatininu v séru byla 3,7 mmol/l u pacientů přijatých s horečkou oproti 4,8 mmol/l u pacientů bez horečky. Pacienti s horečkou a zvýšenými hladinami urey a kreatininu byli jen 3, proto nelze jednoznačně prokázat, že horečka má významný vliv na snížení hodnot $S\text{-K}^+$. Ve druhé větvi u pacientů bez zvýšených hodnot urey a kreatininu v séru mělo signifikantní vliv na $S\text{-K}^+$ zvracení ($P\text{-value}=0,030$), které může vyvolat hypokalemii, jak již bylo uvedeno výše. Průměrná hodnota $S\text{-K}^+$ u pacientů s touto komplikací byla 4,0 mmol/l oproti 4,3 mmol/l u pacientů bez této komplikace. Dále u pacientů, kteří u příjmu uváděli zvracení, měly signifikantní vliv na $S\text{-K}^+$ zvýšené hladiny kreatininu, avšak ve smyslu poklesu hodnot (3,4 mmol/l oproti 4,1 mmol/l), což neodpovídá riziku hyperkalemie při snížené funkci ledvin. Pacienti, kteří

zvraceli a měli zároveň zjištěny vyšší hodnoty kreatininu v séru byli pouze dva, tudíž závěr nelze vyvodit.

Při posuzování vlivu farmakoterapie a onemocnění současně na hodnoty $S-K^+$ byl jako nejsilnější vyhodnocen vliv kalium šetřících diuretik, která mohou vyvolat hyperkalemii ($P\text{-value}=0,000$). Riziko hyperkalemie u pacientů s kalium šetřícími diuretiky může být zvýšeno postižením ledvin (zvýšené hladiny urey v séru ($P\text{-value}=0,006$)). Počet těchto pacientů byl 29, u nichž byla zjištěna průměrná hodnota $S-K^+$ 4,9 mmol/l oproti 4,4 mmol/l u pacientů s hladinou urey v séru v normě, což zvýšení hodnot K^+ v séru při postižení ledvin potvrzuje. Ve druhé větvi (u pacientů, kteří neužívali kalium šetřící diuretika) mělo signifikantní vliv na $S-K^+$ zvracení ($P\text{-value}=0,006$) vyvolávající hypokalemii (3,9 mmol/l oproti 4,4 mmol/l u pacientů bez této komplikace). U pacientů, kteří před hospitalizací nezvraceli, pak měly statisticky významný vliv zvýšené hladiny kreatininu ($P\text{-value}=0,006$) odrážející funkci ledvin. Průměrná hodnota $S-K^+$ u pacientů se zvýšenými hodnotami kreatininu byla 4,5 mmol/l oproti 4,3 mmol/l, což potvrzuje riziko hyperkalemie při postižení ledvin.

Při hodnocení vlivu farmakoterapie metodou regresních stromů měla na $S-Cl^-$ nejvýraznější vliv thiazidová a kalium šetřící diuretika v kombinaci ($P\text{-value}=0,003$). Tato kombinace může vyvolat mimo jiné hypochloremii, v souboru došlo k poklesu $S-Cl^-$ ze 105 mmol/l na 102,3 mmol/l v průměru v důsledku užívání kombinace. Riziko hypochloremie po užívání kombinace těchto dvou diuretik tak bylo potvrzeno. U pacientů, kteří tuto kombinaci neužívali, měly signifikantní vliv na $S-Cl^-$ deriváty purinu ($P\text{-value}=0,002$). Počet pacientů užívajících tato léčiva byl 50 a jejich průměrné hodnoty $S-Cl^-$ byly 102,2 mmol/l oproti 105,2 mmol/l bez těchto léčiv. U pacientů s deriváty purinu tak došlo k poklesu $S-Cl^-$, avšak riziko hypochlorémie u těchto léčiv uváděno není. Hypochlorémie u těchto pacientů může být dále prohloubena užíváním kalium šetřících diuretik, jejichž užívání u pacientů s deriváty purinu bylo vyhodnoceno jako statisticky významné ($P\text{-value}=0,008$). Průměrná hodnota $S-Cl^-$ poklesla na 99,4 mmol/l. Riziko hypochloremie při užívání kalium šetřících diuretik v SPC-AISLP 2006.1 a Micromedexu 2006 uváděno není. Počet pacientů užívajících deriváty purinu a kalium šetřící diuretika byl 19. Ve druhé větvi, ve které pacienti nebrali thiazidová a kalium šetřící diuretika ani deriváty purinu, měla signifikantní vliv na $S-Cl^-$ thiazidová diuretika ($P\text{-value}=0,022$). Těchto pacientů bylo 16 a jejich průměrná hodnota $S-Cl^-$ poklesla na 101,6 mmol/l oproti 105,4 mmol/l u pacientů bez těchto diuretik. Riziko hypochloremie po podávání thiazidových diuretik je známé.

Hodnocení vlivu onemocnění na $S-Cl^-$ potvrdilo riziko hypochloremie při zvracení ($P\text{-value}=0,001$). U pacientů bez komplikace zvracení měly statisticky významný vliv na $S-Cl^-$ nefropatie ($P\text{-value}=0,022$). Snížená funkce ledvin může vést k hyperchlorémii. Průměrná hodnota $S-Cl^-$ u pacientů s nefropatií

byla 106,4 mmol/l oproti 104,6 mmol/l. U pacientů bez postižení ledvin měla signifikantní vliv na S-Cl⁻ dehydratace (P-value=0,000), která mohla být kromě nedostatečného přívodu tekutin následkem zvracení, průjmu, nadměrným pocením, užíváním diuretik apod., kdy mimo jiné dochází i ke ztrátě Cl⁻. U pacientů s dehydratací byly zjištěny průměrné hodnoty S-Cl⁻ 100,1 mmol/l oproti 105,0 mmol/l.

Při hodnocení regresního stromu znázorňujícího vliv farmakoterapie a onemocnění současně na S-Cl⁻ mělo opět nejvýraznější vliv zvracení (P-value=0,001) vyvolávající hypochlorémii. U pacientů bez této komplikace měly signifikantní vliv na S-Cl⁻ deriváty purinu (P-value=0,004), u nichž riziko hypochlorémie není uváděno, jak již bylo zmíněno výše. U pacientů s deriváty purinu došlo k poklesu S-Cl⁻ ze 105,1 mmol/l na 102,4 mmol/l. U pacientů užívajících deriváty purinu bylo jako další rizikový faktor z hlediska poklesu chlorémie vyhodnoceno jako statisticky významné užívání kalium šetřících diuretik (P-value=0,004). U těchto pacientů došlo k poklesu průměrných hodnot S-Cl⁻ ze 104,1 mmol/l na 99,3 mmol/l. Riziko hypochlorémie po podávání kalium šetřících diuretik však uváděno není. Ve druhé větvi u pacientů, kteří zvracení neuváděli a neužívali deriváty purinu bylo signifikantní užívání thiazidového a kalium šetřícího diuretika v kombinaci (P-value=0,001). Při užívání této kombinace je riziko hypochlorémie uváděno a připisováno thiazidové složce. Průměrné hodnoty S-Cl⁻ byly 102,5 mmol/l u pacientů s touto kombinací oproti 105,5 mmol/l bez této kombinace.

Z naší práce vyplývá, že poruchy minerálního prostředí jsou poměrně časté a mohou být dány nejen farmakoterpií, ale i zdravotním stavem. Pro vyslovení závěrů by však bylo nutno provést další studie.

6. Závěr

Tato práce je retrospektivní průřezovou analytickou studií sledující vliv farmakoterapie na hladiny Na^+ , K^+ a Cl^- v séru.

Z propouštěcích zpráv 557 pacientů přijatých na interní kliniku v Motole jsme zaznamenávali hodnoty biochemických vyšetření naměřených při příjmu, farmakoterapii předcházející hospitalizaci, onemocnění a zdravotní komplikace ovlivňující vnitřní prostředí. Pacienti v naší studii byli na kliniku přijati v období 11.2. 2004 až 25.1. 2005. Cílem této práce bylo zhodnotit vliv léčiv na vnitřní minerální prostředí a dále i vliv onemocnění a farmakoterapie současně na hodnoty Na^+ , K^+ a Cl^- v séru.

Většinu pacientů tvořily ženy (306 žen oproti 251 mužů). Průměrný věk byl 71,6 let. Průměrný věk žen byl vyšší (74,4 let) než průměrný věk mužů (68,4).

Mediány biochemických parametrů zjištěných při přijetí byly: 141,0 mmol/l Na^+ , 4,4 mmol/l K^+ a 105 mmol/l Cl^- .

Při sledování frekvence výskytu nefyziologických hodnot Na^+ , K^+ a Cl^- v séru při přijetí byly nejčastěji hodnoceny (podle biochemické laboratoře FN v Motole) zvýšené hladiny Cl^- v séru. Hyperchloremie byla vyhodnocena u 28,7 % pacientů, dále pak hyponatremie (17,8 % pacientů), hypokalemie (13,8 % pacientů), hypernatremie (10,1 % pacientů), hypochloremie (9,4 % pacientů) a nejméně často hyperkalemie (5,5 % pacientů).

Z léčiv, která mohou vyvolat změny hodnot S-Na^+ , S-K^+ a S-Cl^- , byla v souboru pacientů předepisována následující: ACEI (samotná i v kombinaci), sartany, diuretika (samotná i v kombinaci), NSA, inhibitory protonové pumpy, deriváty purinu, draselná suplementa, glukokortikoidy, β 2-sympatomimetika (samotná i v kombinaci), perorální antidiabetika, SSRI, hepariny, antianemika, antiepileptika, imunosupresiva.

Z onemocnění a zdravotních komplikací, mající vliv na S-Na^+ , S-K^+ a S-Cl^- , se mezi pacienty nejčastěji objevilo chronické srdeční selhání (50,1 % pacientů), dále pak onemocnění ledvin (15,4 % pacientů) a zvýšené hladiny urey a kreatininu v séru vyjadřující činnost ledvin (27,1 % pacientů), poruchy dýchání (25,9 % pacientů), hyperglykémie (23,9 %), edémy (16 %), dehydratace (11,1 %), horečka (6,8 %), zvracení (6,8 %), malnutrice (3,6 %), průjem (2,2 %), jaterní cirhóza (1,6 %), infarkt myokardu (0,9 %), acidóza (0,7 %), nadbytek mineralokortikoidů (0,4 %), porucha polykání (0,4 %), diabetes insipidus (0,2 %).

Hodnocení vlivu léčiv na jednotlivé S-Na^+ , S-K^+ a S-Cl^- metodou GLM potvrdilo signifikantní vliv kalium šetřících diuretik na hladinu Na^+ (Sig.=0,015, $\eta^2=0,011$) a na hladinu K^+ (Sig.= 0,002, $\eta^2=0,018$), potvrdilo statisticky významný vliv kombinace diuretika kalium šetřícího a thiazidového na hladinu

Na^+ (Sig.= 0,001, $\eta^2=0,023$) a na hladinu Cl^- (Sig.= 0,002, $\eta^2=0,018$), ne však signifikantní vliv na S-K^+ . Dále byl vyhodnocen statisticky významný vliv derivátů purinu na S-Cl^- (Sig.= 0,026 mmol/l, $\eta^2=0,010$), avšak vliv těchto léčiv na hladiny S-Cl^- v SPC (AISLP 2006.1) a Micromedexu 2006 uváděn není. Jako signifikantní byl dále vyhodnocen vliv thiazidových diuretik na S-Cl^- (Sig.=0,044, $\eta^2=0,088$), která mohou vyvolat hypokalemii, hyponatremii, hypochloremii. Jako statisticky významný byl vyhodnocen i vliv nízkomolekulárních heparinů na S-Na^+ (Sig.=0,026, $\eta^2=0,009$), avšak vliv heparinů na S-Na^+ popisován není.

Hodnocení vlivu onemocnění a zdravotních komplikací na S-Na^+ , S-K^+ a S-Cl^- metodou GLM ukázalo, že zvracení má na změnu hladin všech tří iontů statisticky významný vliv (vliv na S-Na^+ : Sig.=0,009, $\eta^2=0,030$, vliv na S-K^+ : Sig.=0,005, $\eta^2=0,034$, vliv na S-Cl^- : Sig.=0,000, $\eta^2=0,056$). Dále byl vyhodnocen jako signifikantní vliv jaterní cirhózy na S-Na^+ (Sig.=0,000, $\eta^2=0,058$) a potvrzuje tak riziko hyponatremie při cirhóze. Přestože ledviny hrají roli ve vylučování nejen Cl^- , ale i Na^+ a K^+ , měla snížená funkce ledvin statisticky významný vliv jen na S-Cl^- (Sig.=0,021, $\eta^2=0,023$).

Při hodnocení vlivu farmakoterapie na hladinu Na^+ metodou regresních stromů měla nejsilnější vliv kombinace kalium šetřícího diuretika s thiazidovým (P-value=0,000), která může vyvolat hyponatremii. U ostatních pacientů měla signifikantní vliv kalium šetřící diuretika (P-value=0,000), u kterých bylo riziko hyponatremie zesíleno podáváním derivátů purinu (P-value=0,002), u nichž však vliv na Na^+ není uváděno. U pacientů bez těchto diuretik a derivátů purinu má statisticky významný vliv na hladinu Na^+ kombinace ACE inhibitoru a blokátoru kalciového kanálu (P-value=0,039), u níž riziko hyponatremie uváděno není. Ze zdravotních komplikací měla nejsilnější vliv na změnu S-Na^+ jaterní cirhóza (P-value=0,000), která může vyvolat hyponatremii, a u ostatních pacientů pak mělo signifikantní vliv na S-Na^+ zvracení (P-value=0,008). Při hodnocení vlivu farmakoterapie a onemocnění současně na S-Na^+ měla nejsilnější vliv jaterní cirhóza (P-value=0,000), u ostatních pacientů kombinace thiazidového a kalium šetřícího diuretika (P-value=0,001). U pacientů s touto kombinací je hladina Na^+ dále ovlivněna, pokud byli pacienti přijati s dušností (P-value=0,014). Dušnost může oproti kombinaci diuretika kalium šetřícího a thiazidového vést k hypernatremii. Ve skupině pacientů, kteří neužívali kombinaci diuretik a ani neměli diagnostikovanou jaterní cirhózu, měla signifikantní vliv na S-Na^+ kalium šetřící diuretika (P-value=0,000).

Z léčiv měla statisticky nejvýznamnější vliv na S-K^+ kalium šetřící diuretika (P-value=0,000) a riziko hyperkalemie bylo u pacientů s těmito diuretiky zvýšeno podáváním draselných suplement (P-value=0,021). Při hodnocení onemocnění měly statisticky významný vliv na S-K^+ zvýšené hladiny urey (P-value=0,000) a kreatininu (P-value=0,027) odrážející sníženou funkci ledvin a

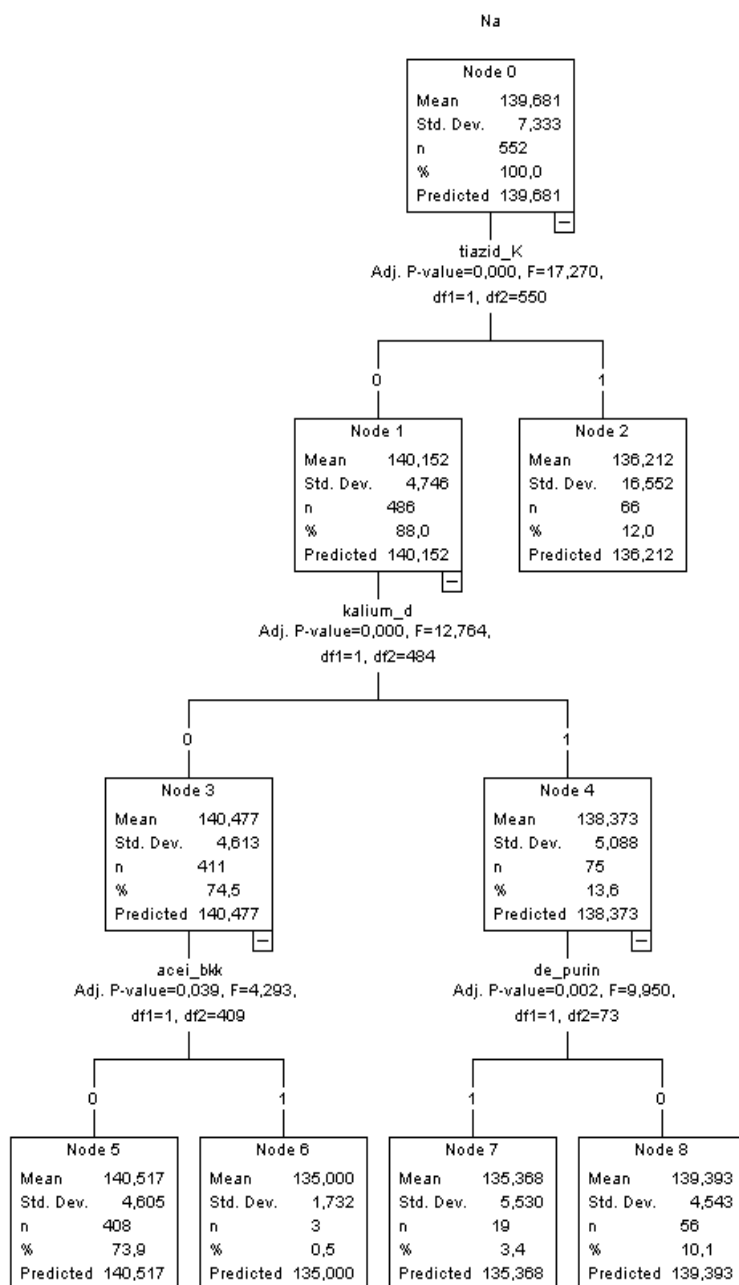
tedy vedoucí k vzrůstu $S-K^+$. U některých z těchto pacientů byla $S-K^+$ dále ovlivněna horečkou ($P\text{-value}=0,045$) a to ve smyslu naopak poklesu $S-K^+$. U ostatních pacientů mělo nejsilnější vliv zvracení ($P\text{-value}=0,030$) s poklesem hodnot $S-K^+$ a dále zvýšené hladiny kreatininu ($P\text{-value}=0,048$), u nichž ale došlo k poklesu $S-K^+$. Z diagnóz a farmakoterapie měla nejsilnější vliv na $S-K^+$ kalium šetřící diuretika ($P\text{-value}=0,000$), která mohou vést k hyperkalemii, která může být ještě podpořena postižením funkce ledvin při zvýšených hladinách urey ($P\text{-value}=0,006$). U ostatních pacientů mělo nejvýraznější vliv zvracení ($P\text{-value}=0,006$) a u pacientů bez této komplikace zvýšené hladiny kreatininu ($P\text{-value}=0,006$).

Metoda regresních stromů vyhodnotila kombinaci thiazidového a kalium šetřícího diuretika jako farmakoterapii s nejsilnějším vlivem na $S-Cl^-$ ($P\text{-value}=0,003$) v souboru pacientů. U pacientů, kteří tuto kombinaci neužívali, měly signifikantní vliv na $S-Cl^-$ deriváty purinu ($P\text{-value}=0,002$), u kterých ale riziko ovlivnění chlorémie uváděno není. Hypochloremie u pacientů s deriváty purinu mohla být dále prohloubena podáváním diuretik kalium šetřících, jejichž vliv byl vyhodnocen jako statisticky významný ($P\text{-value}=0,008$), riziko hypochloremie ale u těchto diuretik uváděno není. U pacientů, kteří neužívali výše zmíněná diuretika ani deriváty purinu, měla signifikantní vliv thiazidová diuretika ($P\text{-value}=0,022$) podporující ztráty Cl^- . Ze zdravotních potíží mělo na $S-Cl^-$ nejvýraznější vliv zvracení ($P\text{-value}=0,001$), u ostatních pacientů postižení funkce ledvin ($P\text{-value}=0,022$) a u pacientů bez předchozích zdravotních potíží měla signifikantní vliv na $S-Cl^-$ dehydratace ($P\text{-value}=0,000$). Při hodnocení farmakoterapie i diagnóz současně se ukázal jako statisticky nejvýznamnější vliv zvracení ($P\text{-value}=0,001$), u pacientů bez této komplikace užívání derivátů purinu ($P\text{-value}=0,004$), u nichž riziko hypochlorémie je podpořeno podáváním kalium šetřících diuretik ($P\text{-value}=0,004$). U pacientů bez komplikace zvracení a bez derivátů purinu mělo signifikantní vliv na $S-Cl^-$ thiazidové a kalium šetřící diuretikum v kombinaci ($P\text{-value}=0,001$) s rizikem hypochlorémie.

Poruchy minerálního hospodářství jsou poměrně časté, jak vyplývá z našich výsledků a jsou dány nejen farmakoterapií, ale i zdravotními komplikacemi pacientů. Při předepisování léků by proto měly být zohledněny všechny faktory, které rovnováhu mohou narušit a případně zvolit vhodná opatření minimalizujících rizika. Stejně tak při akutních potížích jako je zvracení, průjem, zvýšené pocení apod. poučit pacienta o nutnosti doplnění tekutin včetně minerálů.

7. Přílohy

Příloha 1: Vliv farmakoterapie na $S\text{-Na}^+$ hodnocený metodou regresních stromů



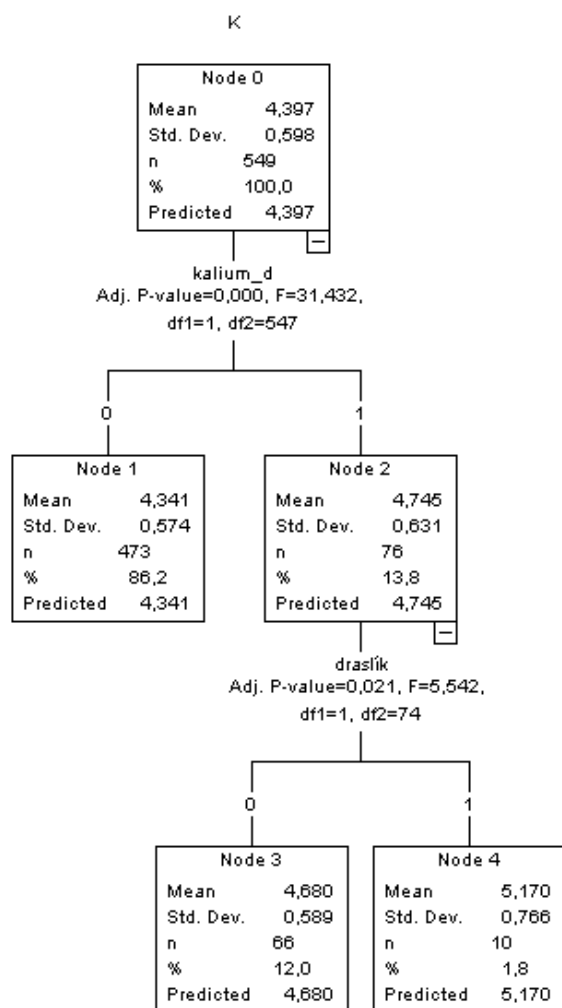
thiazid_k.....thiazidová diuretika a kalium šetřící v kombinaci

kalium_d.....kalium šetřící diuretika

acei_bkk.....ACE inhibitory a blokátory kalciového kanálu v kombinaci

de_purin.....deriváty purinu

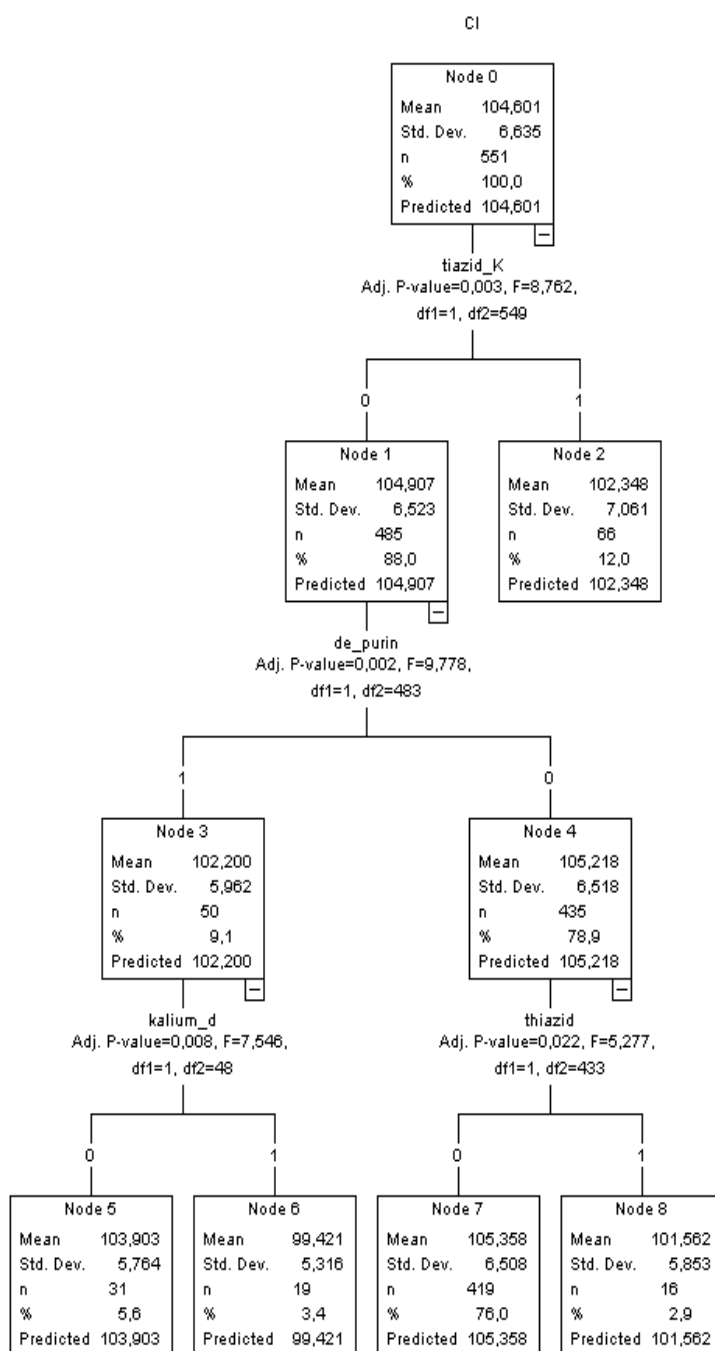
Příloha 2: Vliv farmakoterapie na S-K⁺ hodnocený metodou regresních stromů



kalium_d.....kalium šetřící diuretika

draslík.....draselná suplementa

Příloha 3: Vliv farmakoterapie na S-Cl⁻ hodnocený metodou regresních stromů



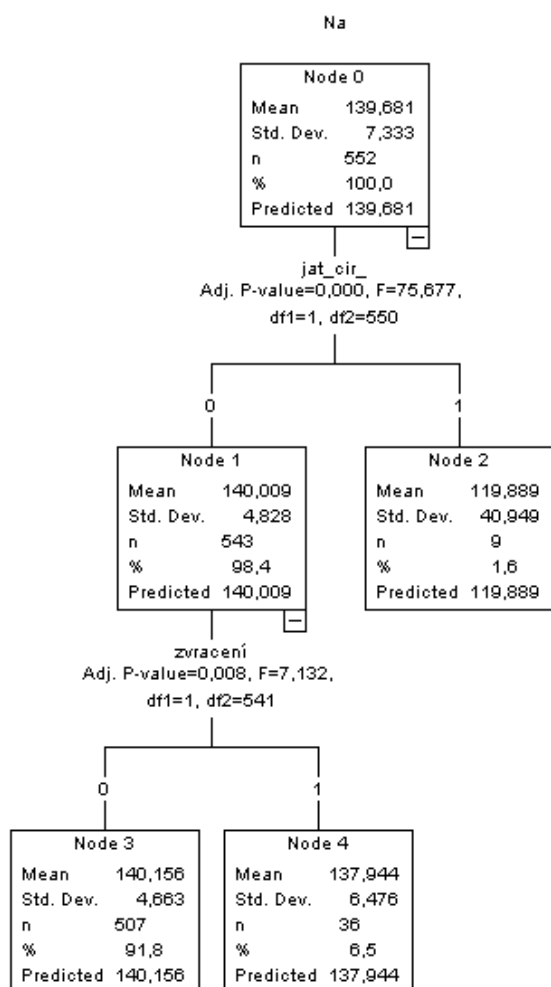
thiazid_k.....thiazidová a kalium šetřící diuretika v kombinaci

de_purin.....deriváty purinu

kalium_d.....kalium šetřící diuretika

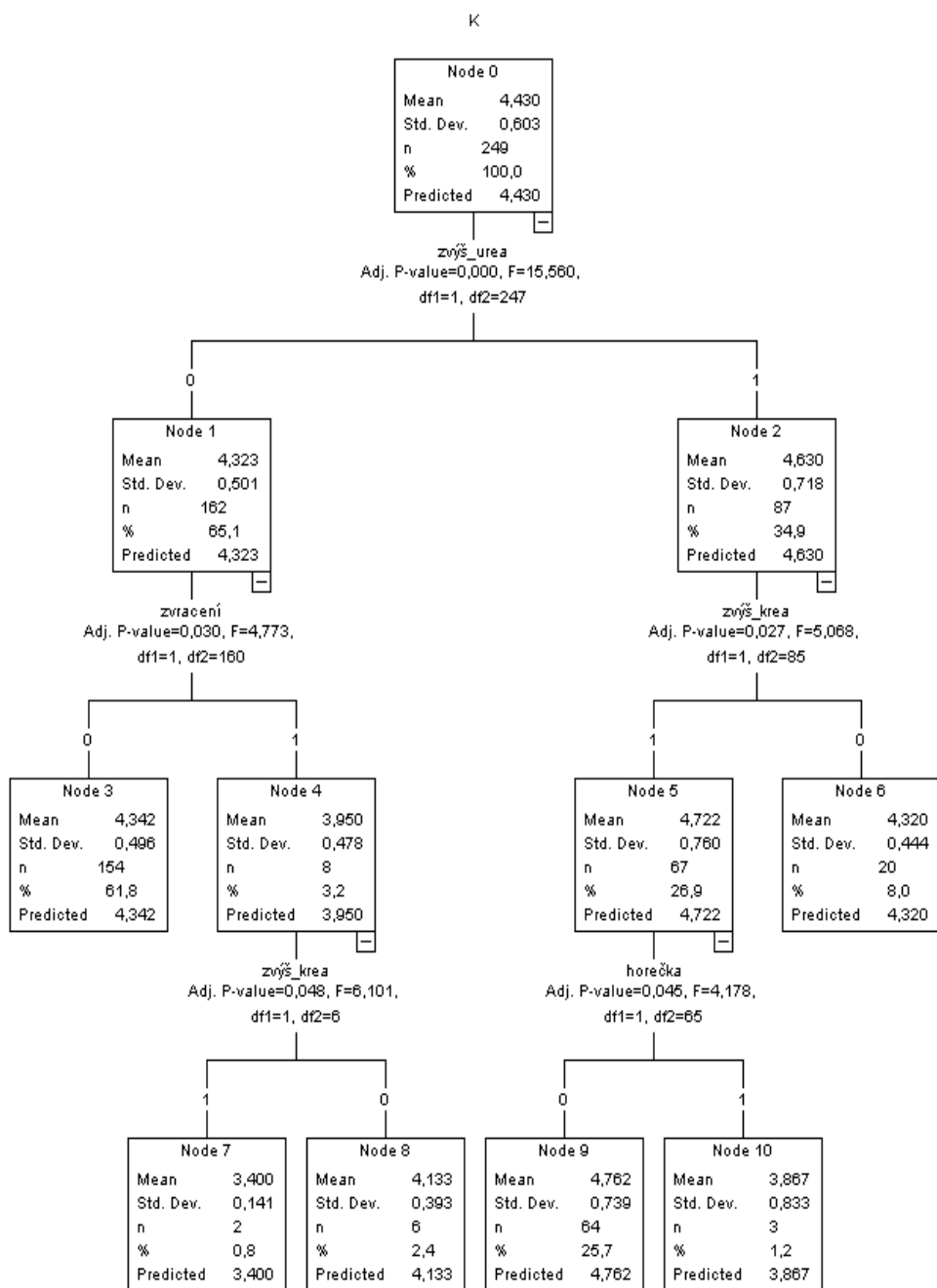
thiazid.....thiazidová diuretika

Příloha 4: Vliv farmakoterapie na S-Cl⁻ hodnocený metodou regresních stromů



jat_cir_.....jaterní cirhóza

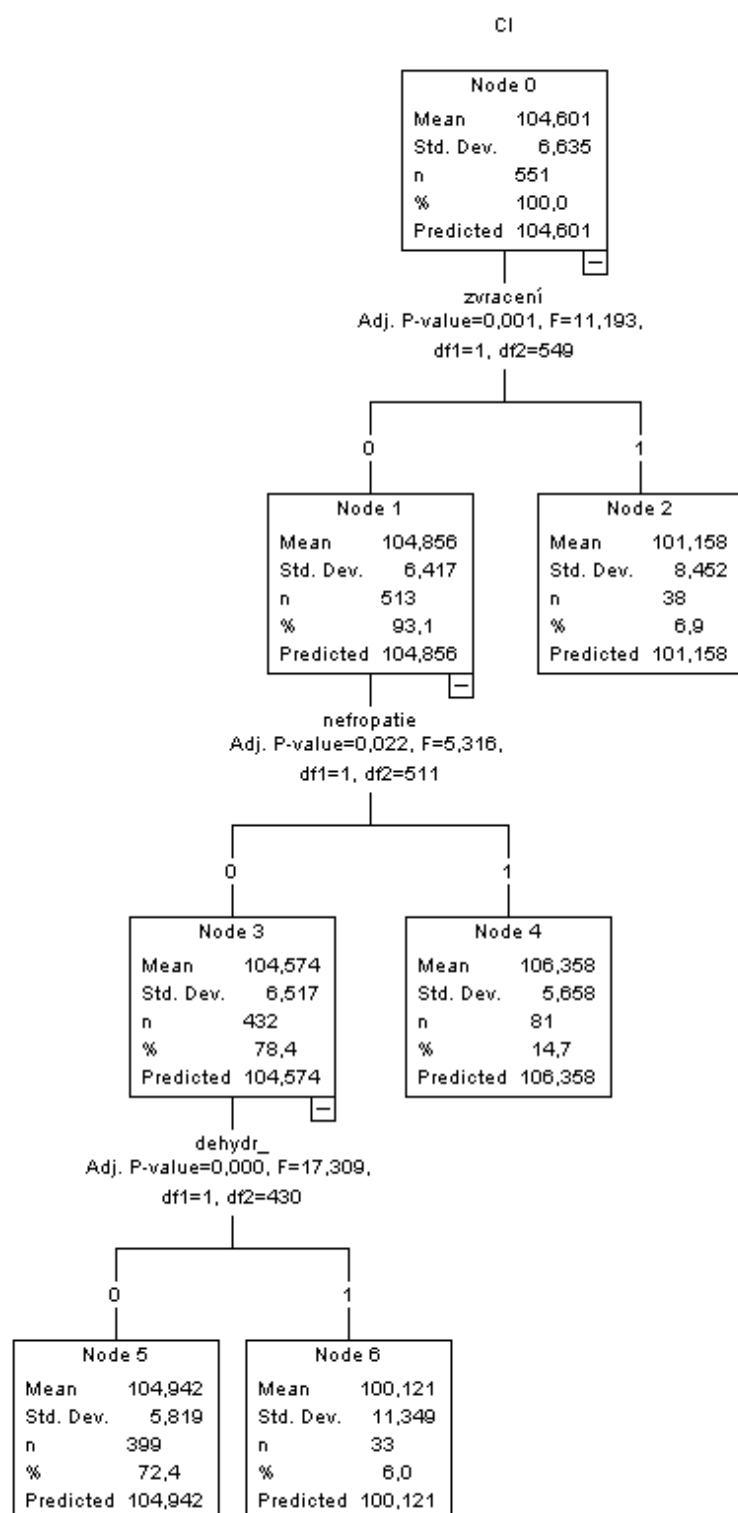
Příloha 5: Vliv farmakoterapie na S-K⁺ hodnocený metodou regresních stromů



zvýš_urea.....zvýšená hladina urey

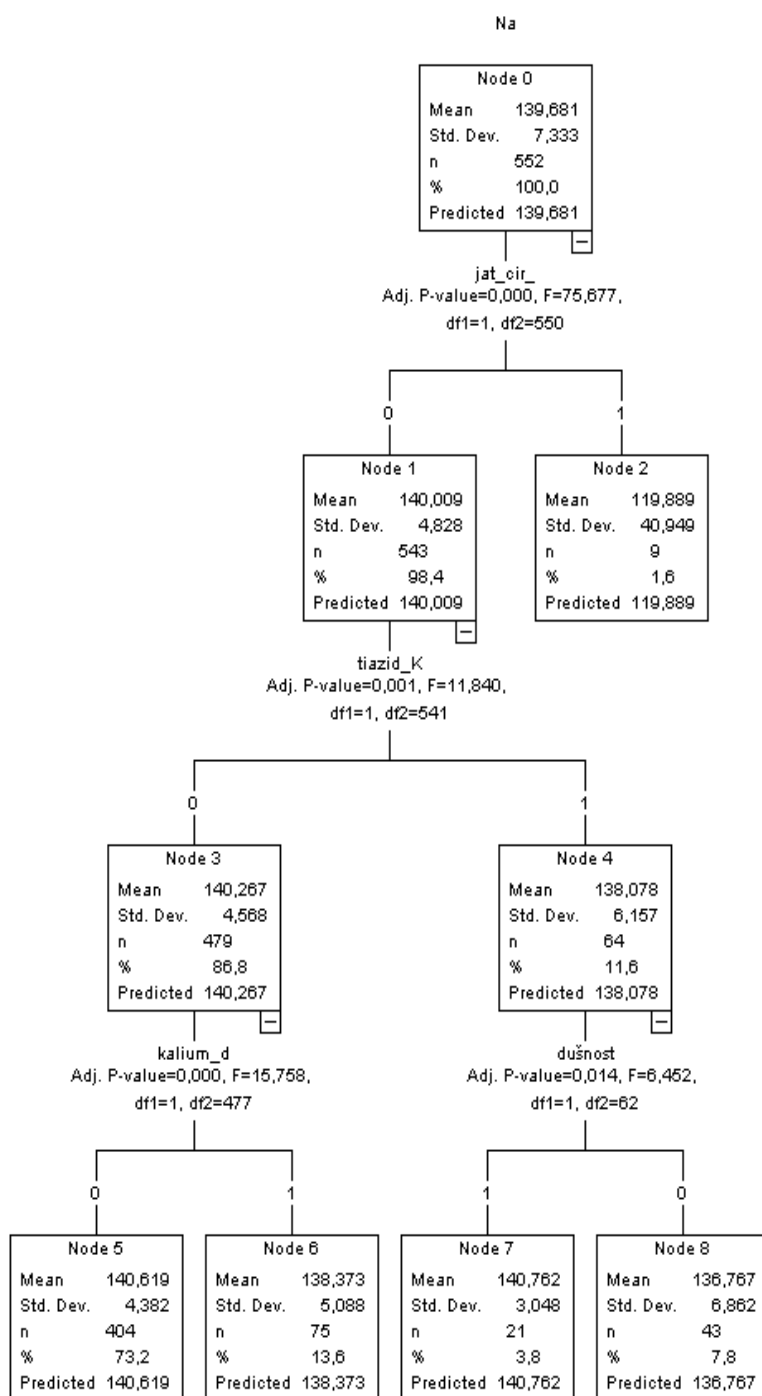
zvýš_krea.....zvýšená hladina kreatininu

Příloha 6: Vliv farmakoterapie na S-Cr²⁺ hodnocený metodou regresních stromů



dehydr_.....dehydratace

Příloha 7: Vliv diagnózy a farmakoterapie na S-Na⁺ hodnocený metodou regresních stromů

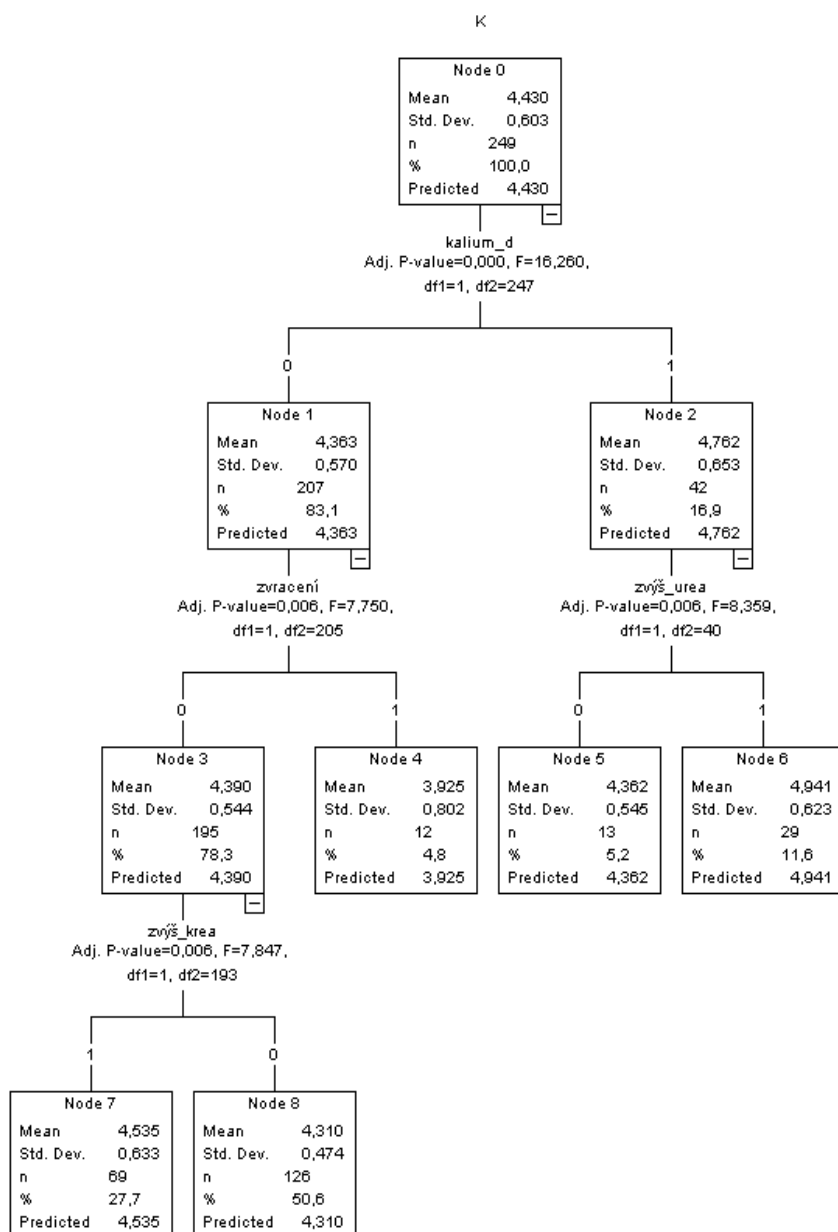


jat_cir_.....jaterní cirhóza

tiazid_k.....thiazidová a kalium šetřící diuretika v kombinaci

kalium_d.....kalium šetřící diuretika

Příloha 8: Vliv diagnózy a farmakoterapie na S-K⁺ hodnocený metodou regresních stromů

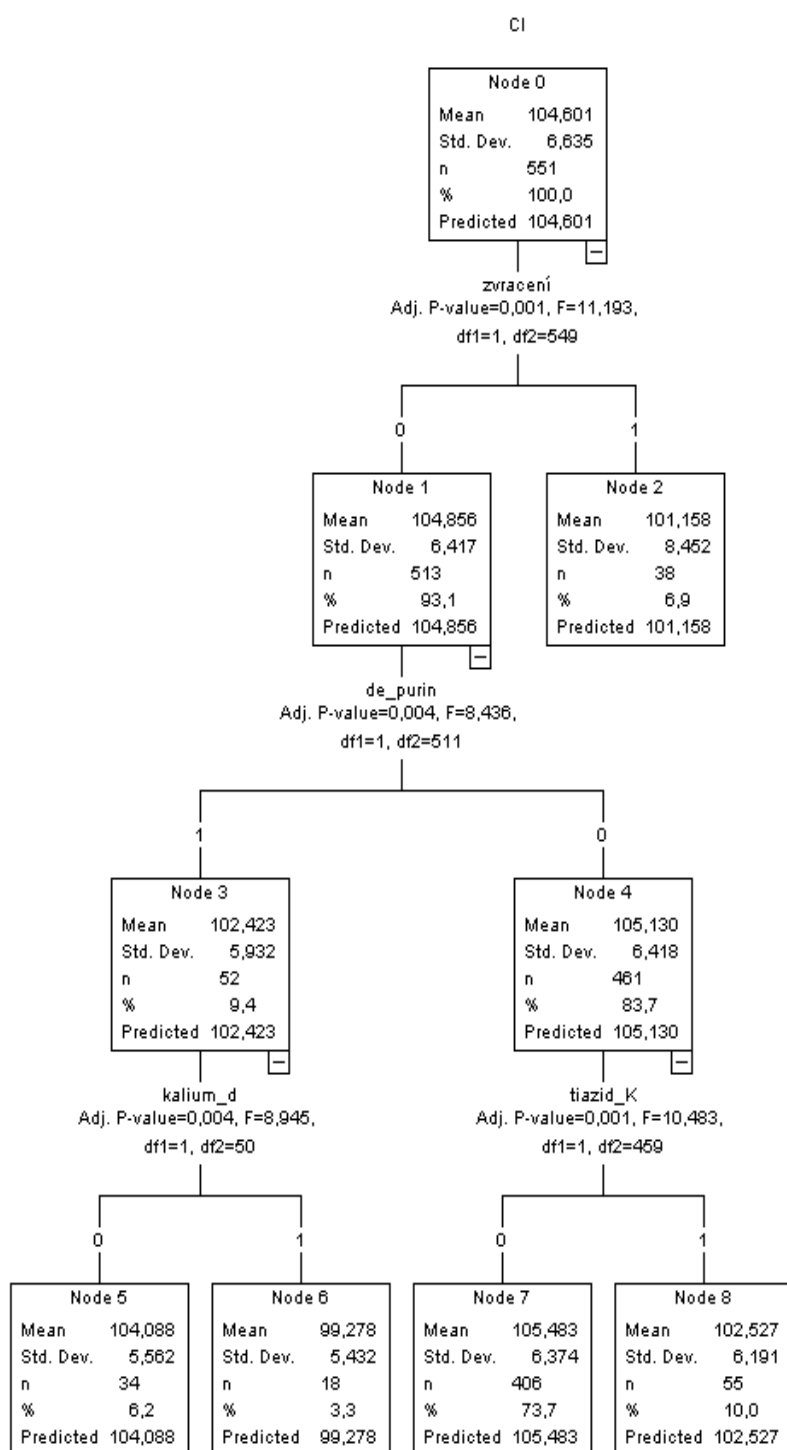


kalium_d.....kalium šetřící diuretika

zvýš_urea.....zvýšené hodnoty urey v séru

zvýš_krea.....zvýšené hodnoty kreatininu v séru

Příloha 9: Vliv diagnózy a farmakoterapie na S-Cr⁻ hodnocený metodou regresních stromů



de_purin.....deriváty purinu

kalium_d.....kalium šetřící diuretika

tiazid_k.....tiazidová diuretika

8. Seznam použité literatury

ABBOU CB: The efficacy and tolerance of indapamide in essential hypertension: a multi-centre study in 981 patients. *Curr Med Res Opin* 1985; 9:494-499. Převzato z Micromedexu, 2008.

ADU D, TURNEY J, MICHAEL J, et al: Hyperkalaemia in cyclosporin-treated renal allograft recipients. *Lancet* 1983; 2:370-371. Převzato z Micromedexu, 2008.

AISLP, verze 2006.1.

AL-MUFTI, H.I., ARIEFF, A.I.: Captopril-induced hyponatremia with irreversible neurologic damage. *Am J Med* 1985; 79:769-771. Převzato z Micromedexu, 2006.

ALUŠÍK, Š.: Klinické projevy nežádoucích účinků léků. Praha: Triton, 2001, str.11. ISBN 80-7254-206-0.

ANON: MEDWATCH. Summary of safety-related drug labeling changes approved by FDA. Available at: <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2001/Feb01.htm> (cited 5/17/01), February 2001. Převzato z Micromedexu, 2006.

ANON: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288:2981-2997.

ANON: Multicenter Diuretic Cooperative Study Group: Multiclinic comparison of amiloride, hydrochlorothiazide, and hydrochlorothiazide plus amiloride in essential hypertension. *Arch Intern Med* 1981b; 141:482-486. Převzato z Micromedexu, 2006.

ARINZON, Z.H., LEHMAN, Y.A.: Cilazapril-induced SIADH (letter). *J Amer Geriatr Soc* 2001; 49:1735. Převzato z Micromedexu, 2006.

ASANTE-KORANG A, BOYLE GJ, WEBBER SA, et al: Experience of FK506 immune suppression in pediatric heart transplantation: a study of long-term adverse effects. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15:415-422. Převzato z Micromedexu, 2008.

ASMAR R, AMAH G, CRISAN O, et al: Efficacy and tolerance of indapamide sustained release 1.5 mg on 24-h blood pressure in essential hypertension. *Eur Heart J* 1999; 1(suppl P):P21-P30. Převzato z Micromedexu, 2008.

AZUMA T, NARUMI H, KOJIMA K, et al: Hyponatremia during administration of tacrolimus in an allogenic bone marrow transplant recipient. *Int J Hematol* 2003; 78:268-269. Převzato z Micromedexu, 2008.

BANTLE JP, NATH KA, SUTHERLAND DER, et al: Effects of cyclosporine on the renin-angiotensin-aldosterone system and potassium excretion in renal transplant recipients. *Arch Intern Med* 1985; 145:505-508. Převzato z Micromedexu, 2008.

BENFIELD, G.F., HAFFNER, C., HARRIS, P., et al: Dilutional hyponatraemia masquerading as subarachnoid haemorrhage in patient on hydrochlorothiazide/amiloride/timolol combined drug (letter). *Lancet* 1986; 1:341. Převzato z Micromedexu, 2006.

BERSFORD H.R.: Polydipsia, hydrochlorothiazide, water intoxication. *JAMA* 1970; 214:879. Převzato z Micromedexu, 2006.

BLACK, H.R.: Metabolic considerations in the choice of therapy for the patient with hypertension. *Am Heart J* 1991; 121:707-715. Převzato z Micromedexu, 2006.

BLUM, M., AVIRAM, A.: Ibuprofen-induced hyponatraemia. *Rheumat Rehab* 1980; 19:258-259. Převzato z Micromedexu, 2006.

BURGESS, C., AVSON, M., RAJASINGHAM, S., et al: The extrapulmonary effects of increasing doses of formoterol in patients with asthma. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54:141-147. Převzato z Micromedexu, 2006.

CANOVA, C.R., FISCHLER, M.P., REINHART, W.H.: Effect of low-molecular-weight heparin on serum potassium. *Lancet* 1997; 349:1447-1448. Převzato z Micromedexu, 2006.

CARLSEN, J.E., HANSEN, F.M., JENSEN, H.E.: Efficacy and safety of cilazapril in hypertensive patients with moderate to severe renal impairment. *Am J Med* 1989; 87(Suppl 6B):79S-82S. Převzato z Micromedexu, 2006.

CASTRILLON, J.L.P., MEDIAVILLA, A., MENDEZ, M.A., et al: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) and enalapril. *J Intern Med* 1993; 233:89-91. Převzato z Micromedexu, 2006.

CROZIER, I.G., IKRAM, H., NICHOLLS, G., et al: Acute hemodynamic, hormonal and electrolyte effects of ramipril in severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1987; 59:155D-163D. Převzato z Micromedexu, 2006.

DI RENZO, G.C.: Renin activity, aldosterone levels, and urinary sodium & potassium excretion under tocolytic therapy with salbutamol. *Eur J Obstet Gynaecol Rep Biol* 1982; 13:43-49. Převzato z Micromedexu, 2006.

DONG, X., LEPIK, I.E., WHITE, J., et al: Hyponatremia from oxcarbazepine and carbamazepine. *Neurology* 2005; 65:1976-1978. Převzato z Micromedexu, 2006.

DUCOBU, J., DUPONT, P.: Hyponatremia induced by glipizide. *Therapie* 1981; 36:597-598. Převzato z Micromedexu, 2006.

DUNN AM & BUCKLEY BM: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the kidney (letter). *Br Med J* 1986; 293:202-203. Převzato z Micromedexu, 2008.

FINDLING, J.W., BECKSTROM, D., RAWSTHRONE, L., et al: Indomethacin-induced hyperkalemia in three patients with gouty arthritis. *JAMA* 1980; 244:1127. Převzato z Micromedexu, 2006.

FOLEY RJ, HAMNER RW, & WEINMAN EJ: Serum potassium concentrations in cyclosporine- and azathioprine-treated renal transplant patients. *Nephron* 1985; 40:280-285. Převezato z Micromedexu, 2008.

GILBERT, M.F.: Management of Essential Hypertension, Futura '78, Mt Kisco, 1978, pp 21-54. Převezato z Micromedexu, 2006.

GILMAN, A.G., RALL, T.W., NIES, A.S., et al (Eds): Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th. Pergamon Press, New York, NY, 1990a. Převezato z Micromedexu, 2006.

GOLDSZER, R.C., COODLEY, E.L., ROSNER, M.J., et al: Hyperkalemia associated with indomethacin. *Arch Intern Med* 1981; 141:802-804. Převezato z Micromedexu, 2006.

GREENBLAST, D.J., KOCH-WESSER, J.: Adverse reactions to spironolactone: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *JAMA* 1973; 225: 40-3 (Pub Med id: 4740303). Převezato z Micromedexu, 2006.

GROSSMAN A, ECKLAND D, PRICE P, et al: Captopril: reversible renal failure with severe hyperkalaemia (letter). *Lancet* 1980; 1:712. Převezato z Micromedexu, 2008.

HALL, T.G., KLEIMAN, R.L.: Acid-base disorders In: Young LY & Koda-Kimble MA (Eds): Applied Pharmacokinetics The Clinical Use of Drugs, 4th. Applied Therapeutics, Vancouver, WA, 1988. Převezato z Micromedexu, 2006.

HAALBOOM JRE, DEENSTRA M, & STRUYVENBERG A: Hypokalaemia induced by inhalation of fenoterol. *Lancet* 1985; 1:1125-1127. Převezato z Micromedexu, 2008.

HAMMERMAN, C., ZAIA, W., WU, H.H.: Severe hyponatremia with indomethacin - a more serious toxicity than previously realized?. *Dev Pharmacol Ther* 1985; 8:260-267. Převezato z Micromedexu, 2006.

HOLZGREVE H: Safety profile of the combination of verapamil and trandolapril. *J Hypertens* 1997; 15 (suppl 2):S51-S53. Převezato z Micromedexu 2008.

HOWES LG: Hyponatraemia and hypokalaemia caused by indapamide (letter). *Med J Aust* 2002; 177:53-54. Převezato z Micromedexu, 2008.

HULL, M., KOTTLORS, M., BRAUNE, S.: Prolonged coma caused by low sodium and hypo-osmolarity during treatment with citalopram (letter). *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22(3):337-338. Převezato z Micromedexu, 2006.

HUME, A.L., JACK, B.W., LEVINSON, P.: Severe hyponatremia: an association with lisinopril?. *DICP* 1990; 24:1169-1172. Převezato z Micromedexu, 2006.

JACKSON, D., CARSON, W., MARKOWITZ, J., et al: SIADH associated with fluoxetine and sertraline therapy (letter). *Am J Psychiatry* 1995; 152:809-810. Převezato z Micromedexu, 2006.

KALFF, R., HOUTKOOPER, M.A., MEYER, J.W.A., et al: Carbamazepine and serum sodium levels. *Epilepsia* 1984; 25:390-397. Převzato z Micromedexu, 2006.

KATZ, F.H., ECKERT, R.C., GEBOTT, M.D.: Hypokalemia caused by surreptitious self-administration of diuretics. *Ann Intern Med* 1972; 76:85-90. Převzato z Micromedexu, 2006.

KENNEDY, R.M., EARLY, L.E.: Profound hyponatremia resulting from thiazide-induced decreased urinary diluting capacity in a patient with primary-induced polydipsia. *N Engl J Med* 1970; 282:1185. Převzato z Micromedexu, 2006.

KNOCHEL, J.P.: Diuretic-induced hypokalemia. *Am J Med* 1984; 77:18-27. Převzato z Micromedexu, 2006.

KODA-KIMBLE, M.A., YOUNG, L.L. (Eds): *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*, 5th. Applied Therapeutics, Inc, Vancouver, WA, 1992. Převzato z Micromedexu, 2006.

KOHVAKKA, A., HEINONEN, L., PIETINEN, P., et al: Potassium and magnesium balance in thiazide-treated cardiac patients with special reference to diet. *Acta Med Scand* 1982; 668(suppl):102-109. Převzato z Micromedexu, 2006.

KOSTIS, J.B., SHELTON, B., GOSSELIN, G., et al: Adverse effects of enalapril in the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Am Heart J* 1996; 131:350-355. Převzato z Micromedexu, 2006.

KOVÁČ, G., LICHNOVSKÁ, M., HEJDA, M.: *Klinická biochemie 2: učebnice pro střední zdravotnické školy*. Praha: Avicenum, 1986, str. 92, 101.

KUNG, M., CROLEY, S.W., Phillips, B.A.: Systemic cardiovascular and metabolic effects associated with the inhalation of an increased dose of albuterol: influence of mouth rinsing and gargling. *Chest* 1987; 91:382-387. Převzato z Micromedexu, 2006.

KUNG, M.: Parenteral adrenergic bronchodilators and potassium. *Chest* 1986; 89:322-323. Převzato z Micromedexu, 2006.

KVAPIL, M., www.dm2t.cz

LAHR, M.B.: Hyponatremia during carbamazepine therapy. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 37:693-696. Převzato z Micromedexu, 2006.

LEONETTI G, RAPPELLI A, SALVETTI A, et al: Long-term effects of indapamide: final results of a two-year Italian multicenter study in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1990; 65:67H-71H. Převzato z Micromedexu, 2008.

LEVINE, S., McMANUS B.M., Blackbourne BD, et al: Fatal water intoxication, schizophrenia, and diuretic therapy for systemic hypertension. *Am J Med* 1987; 82:153-155. Převzato z Micromedexu, 2006.

LUBOSHITZKY, R., TAL-OR, Z., BARZILAI, D.: Chlorthalidone-induced syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *J Clin Pharmacol* 1978; 18:336-339.

MACTIER, R.A. & KHANNA, R.: Hyperkalemia induced by indomethacin and naproxen and reversed by fludrocortisone. *South Med J* 1988; 81:799-801. Převzato z Micromedexu, 2006.

MAREK, J.: Farmakoterapie vnitřních nemocí. Praha: Grada, 1998, str. 52, 101-105, 432-433. ISBN 80-7169-499-1.

MASOPUST, J.: Klinická biochemie: požadování a hodnocení biochemických vyšetření. Praha: Karolinum, 1998, str. 731-758. ISBN 80-7184-649-X.

MATHEWS, A., BAILLIE, F.R.: Acute renal failure and hyperkalaemia associated with triamterene and indomethacin. *Vet Hum Toxicol* 1986; 28:224-225. Převzato z Micromedexu, 2006.

McCAULEY J, FUNG J, JAIN A, et al: The effects of FK 506 on renal function after liver transplantation. *Transplant Proc* 1990b; 22(suppl 1):17-20. Převzato z Micromedexu, 2008.

McCLURE, R.J., PRASAD, V.K., BROCKLEBANK, J.T.: Treatment of hyperkalemia using intravenous and nebulised salbutamol. *Arch Dis Child* 1994; 70:126-128. Převzato z Micromedexu, 2006.

McINNES, G.T., SHELTON, J.R., HARRISON, I.R., et al: Diuretic induced hypokalaemia: relationship to dosage interval and plasma aldosterone. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 14:449-452. Převzato z Micromedexu, 2006.

McKENNEY, J.M., GOODMAN, R.P., WRIGHT, J.T., et al: The effect of low-dose hydrochlorothiazide on blood pressure, serum potassium, and lipoproteins. *Pharmacotherapy* 1986; 6:179-184. Převzato z Micromedexu, 2006.

MEDWATCH: Summary of safety-related drug labeling changes Approved by FDA. available at: <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2000/feb00.htm>, cited 05/30/00. Převzato z Micromedexu, 2006.

MEIER, D.E., MYERS, W.M., SWENSON, R., et al: Indomethacin-associated hyperkalemia in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1983; 31:371-373. Převzato z Micromedexu, 2006.

MELVILLE, C., SHAH, A., MATTHEW, D., et al: Electrolyte disturbance with omeprazole therapy. *Eur J Pediatr* 1994; 153:49-51. Převzato z Micromedexu, 2006.

MICROMEDEX, 2006.

MONTOLIU, J.: Hypokalemia (letter). *N Engl J Med* 1984; 310:1329. Převzato z Micromedexu, 2006.

MOUSSA, N.A., OSMAN, A.R., & YAHYA, T.M.: Acute hyponatremic encephalopathy after a cerebrovascular accident. *Am J Med Sci* 1998; 316(1):56-59. Převzato z Micromedexu, 2006.

MULLER, R.J., LANN, H.D.: Thiazide diuretics and polydipsia in schizophrenic patients (letter). *Am J Psychiatry* 1991; 148:390. Převzato z Micromedexu, 2006.

NICHOLLS MG, ESPINER EA, IKRAM H, et al: Hyponatraemia in congestive heart failure during treatment with captopril. Br Med J 1980; 281:909. Převezato Micromedexu, 2008.

ODEH, M., BENY, A., OLIVEN, A.: Severe symptomatic hyponatremia during citalopram therapy. Am J Med Sci 2001; 321(2):159-160. Převezato z Micromedexu, 2006.

O'REILLY, P.H., et al.: Life-threatening hyperkalaemia after bladder decompression for high pressure chronic retention. Lancet 1987; ii: 859. (Pub Med id: 2889061). Převezato z Micromedexu, 2006.

PATEL P, MANDAL B, & GREENWAY MW: Hyperkalemic quadraparesis secondary to chronic diclofenac treatment. Postgrad Med J 2001; 77:50-51. Převezato z Micromedexu, 2008.

PENHALL, R.K., FREWIN, D.B.: Plasma potassium levels in hypertensive patients receiving fixed-combination diuretic therapy. Med J Aust 1980; 1:376-378. Převezato z Micromedexu, 2006.

PETERSSON, I., NILSSON, G., HANSSON, B.G., et al: Water intoxication associated with non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. Acta Med Scand 1987; 221:221-223. Převezato z Micromedexu, 2006.

PONGPAEW, C., et al.: Hypercalemic cardiac arrhythmia secondary to spironolacton. Chest 1973;63: 1023-5 (Pub Med id: 4711847). Převezato z Micromedexu, 2006.

PRIGOGINE, T., FUTERAL, B., KRAYTMAN, M.: Acute hemorrhagic-pancreatitis associated with chlorthalidone therapy. Acta Clinica Belgica 1978; 33(4):272. Převezato z Micromedexu, 2006.

PRIOR, J.G., COCHRANE, G.M., RAPER, S.M., et al: Self-poisoning with oral salbutamol. Br Med J 1981; 282:1932. Převezato z Micromedexu, 2006.

PRODUCT INFORMATION: Accupril(R), quinapril. Parke-Davis, Morris Plains, NJ, USA, 1999. Převezato z Micromedexu, 2006.

PRODUCT INFORMATION: Altace(R), ramipril. Monarch Pharmaceuticals, Bristol, TN, 2000b. Převezato z Micromedexu, 2006.

PRODUCT INFORMATION: Amaryl(R), glimepiride. Hoechst Marion Roussel Pharmaceuticals, Kansas City, MO, USA, 1999b. Převezato z Micromedexu, 2006.

PRODUCT INFORMATION: Atacand(R), candesartan. AstraZeneca, Wilmington, DE, 2000. Převezato z Micromedexu 2008.

PRODUCT INFORMATION: CELLCEPT(R) oral capsules, oral tablets, oral suspension, IV injection, mycophenolate mofetil oral capsules, oral tablets, oral suspension, IV injection. Roche Laboratories, Inc, Nutley, NJ, 2007. Převezato z Micromedexu, 2008.

PRODUCT INFORMATION: Cozaar(R) , Losartan potassium tablets. Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, 2005. Převezato z Micromedexu, 2006.

PRODUCT INFORMATION: Hyzaar(R), losartan and hydrochlorothiazide. Merck & Co, Inc, West Point, PA, 99. Převezato z Micromedexu, 2006.

PRODUCT INFORMATION: Indocin(R), indomethacin. Merck & Co., Inc., West Point, PA, 1999. Převezato z Micromedexu, 2006.

PRODUCT INFORMATION: Inhibace(R), cilazapril. Hoffman-LaRoche Ltd, Mississauga, Ontario, Canada, 1997a. Převezato z Micromedexu, 2006.

PRODUCT INFORMATION: Lozol(R), indapamide. Aventis Pharmaceuticals, Bridgewater, NJ, 2002. Převezato z Micromedexu 2008.

PRODUCT INFORMATION: Mavik(R), trandolapril. Knoll Pharmaceutical Co, Mount Olive, NJ, 1997. Převezato z Micromedexu, 2006.

PRODUCT INFORMATION: Midamor(R), amiloride HCl. Merck & Co., Inc., West Point, PA, 96a. Převezato z Micromedexu, 2006.

PRODUCT INFORMATION: Moduretic(R), amiloride HCl and hydrochlorothiazide. Merck & Co, Inc, West Point, PA, 98a. Převezato z Micromedexu, 2006.

PRODUCT INFORMATION: Monopril(R), fosinopril sodium tablets. Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ, 2003. Převezato z Micromedexu, 2006.

PRODUCT INFORMATION: Prilosec(R), omeprazole delayed-release capsules. AstraZeneca, Wilmington, DE, 2001a. Převezato z Micromedexu, 2006.

PRODUCT INFORMATION: PRINIVIL(R) oral tablets, lisinopril oral tablets. Merck & Co, Inc, Whitehouse Station, NJ, 2006. Převezato z Micromedexu, 2006.

PRODUCT INFORMATION: PROGRAF(R) oral capsule, intravenous solution, tacrolimus oral capsule, intravenous solution. Fujisawa Healthcare, Inc, Deerfield, IL, 2004. Převezato z Micromedexu, 2008.

PRODUCT INFORMATION: Symbicort(R) inhalation aerosol, budesonide, formoterol fumarate dihydrate inhalation aerosol. AstraZeneca, LP, Wilmington, DE, 2006. Převezato z Micromedexu, 2006.

PRODUCT INFORMATION: Tarka(R), trandolapril and verapamil HCl ER tablets. Abbott Laboratories, North Chicago, IL, 2001a. Převezato z Micromedexu, 2008.

PRODUCT INFORMATION: Thalitone(R), chlorthalidone tablets. Physicians' Desk Reference (electronic version), Micromedex, Inc, Englewood, CO, 97. Převezato z Micromedexu, 2006.

PRODUCT INFORMATION: Topamax(R) Tablets, Topamax(R) Sprinkle Capsules, topiramate tablets, capsules, sprinkle capsules. Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc, Raritan, NJ, 2004. Převezato z Micromedexu, 2006.

PRODUCT INFORMATION: Vaseretic(R), enalapril maleate-hydrochlorothiazide tablets. Biovail Pharmaceuticals, Morrisville, NC, 2002a. Převezato z Micromedexu, 2006.

PRODUCT INFORMATION: Vasotec(R), enalapril maleate. Merck & Co., Inc, Whitehouse Station, NJ, 2000. Převezato z Micromedexu, 2006.

RAM, C.V.S., GARRETT, B.N., KAPLAN, N.M.: Moderate sodium restriction and various diuretics in the treatment hypertension: effects of potassium wastage and blood pressure control. Arch Intern Med 1981a; 141:1015-1019. Převezato z Micromedexu, 2006.

RAULT RM: Case report: hyponatremia associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Am J Med Sci 1993; 305:318-320. Převezato z Micromedexu, 2008.

SANCHEZ, R.A., TRABALLI, C.A., MARCO, E.J., et al: Long-term evaluation of cilazapril in severe hypertension. Am J Med 1989; 87(Suppl 6B):56S-60S. Převezato z Micromedexu, 2006.

SANTONI, J.P., RICHARD, C., POUYOLLON, F., et al: Tolerance and safety of perindopril. Clin Exp Hypertens - Theory Pract 1989; A11(suppl 2):605-617. Převezato z Micromedexu, 2006.

SAUNDERS, W.B.: Fluid, electrolyte and acid-base physiology: a problem-based approach. Philadelphia, 1994, str. 255,323. ISBN 0-7210-5155-0.

SHERLOCK, S., SENEWIRATNE, B., SCOTT, A., et al: Complications of diuretic therapy in hepatic cirrhosis. Lancet 1966; 1:1049-1052. Převezato z Micromedexu, 2006.

SCHÚCK, O.: Poruchy metabolismu vody a elektrolytů v klinické praxi. Praha: Grada, 2000. ISBN 80-247-9020-3.

SCHUNA AA, SCHMIDT GR, & Pitterle ME: Serum potassium concentrations after initiation of captopril therapy. Clin Pharm 1986; 5:920-923. Převezato z Micromedexu, 2008.

SIEGEL, D., HULLEY, S.B., BLACK, D.M., et al: Diuretics, serum and intracellular electrolyte levels, and ventricular arrhythmias in hypertensive men. JAMA 1992; 267:1083-1089. Převezato z Micromedexu, 2006.

SILBERNAGL, S., LANG F.: Atlas patofyziologie člověka. Praha: Grada, 2001, str. 84-88, 96-98. ISBN 80-7169-968-3.

SMITH, S.K., THOMPSON, D.: The effects of IV salbutamol upon plasma and urinary potassium during premature labor. Br J Obstet Gynecol 1977; 84:344-347. Převezato z Micromedexu, 2006.

SMITH, S.R.: Inhaled bronchodilators and hypokalemia. Lancet 1983; 2:218. Převezato z Micromedexu, 2006.

SONNENBLICK, M., FRIEDLANDER, Y., ROSIN, A.J.: Diuretic-induced severe hyponatremia: review and analysis of 129 reported patients. Chest 1993; 103:601-606. Převezato z Micromedexu, 2006.

STRYKERS, P.H., STERN, R.S., MORSE, B.M.: Hyponatremia induced by a combination of amiloride and hydrochlorothiazide. JAMA 1984; 252:389. Převezato z Micromedexu, 2006.

SUMIYE, L., VIVAIN, A.S., FRISOF, K.B., et al: Potassium loss associated with hydrochlorothiazide versus chlorthalidone. Clin Ther 1981; 4:308-320. Převzato z Micromedexu, 2006.

SUNDERRAJAN, E.V.: Oral beta-2 agonists do not produce hypokalemia in patients with stable COPD. Am Rev Respir Dis 1985; 131(suppl):A69. Převzato z Micromedexu, 2006.

SWAINSON, C.P., WALKER, R.J., BAILEY, R.R.: Effects of cilazapril on renal function and hormones in hypertensive patients with renal disease. Am J Med 1989; 87(Suppl 6B):83S-87S. Převzato z Micromedexu, 2006.

THOMAS, D.J., GILL, B., BROWN, P., et al: Salbutamol-induced diabetic ketoacidosis. Br Med J 1977; 2:438. Převzato z Micromedexu, 2006.

TOTO, R., SHULTZ, P., RAIJ, L., et al: Efficacy and tolerability of losartan in hypertensive patients with renal impairment. Hypertension 1998; 31:684-691. Převzato z Micromedexu, 2006.

UDESUE, E.O., HARROLD, B.P.: Hyperkalaemic paralysis due to spironolacton. Postgrad Med J 1980; 56: 254-5. (Pub Med id: 7433326). Převzato z Micromedexu, 2006.

VÁCHA, J.: Patologická fyziologie. Brno: Masarykova univerzita, 1994, str. 190, 221-227. ISBN 80-210-0979-9.

VANDENBURG M, MACKAY E, PULLAN T et al: An 8 week placebo-controlled dose titration study of imidapril in the treatment of mild-to-moderate essential hypertension. Proc BPS Sep 1994; 93P, Sep 1994a. Převzato z Micromedexu, 2008.

VOKURKA, M., HUGO, J.: Praktický slovník medicíny. Praha: Maxdorf, 2000, str. 114, 227. ISBN 80-85912-38-4.

WIGGAM, M.I., BERINGER, T.R.O.: Effect of low-molecular-weight heparin on serum concentrations of potassium. Lancet 1997; 350:292-293. Převzato z Micromedexu, 2006.

WRITER, S.T., STEVENS, D.L., STARKEBAUM, G.: Chlorthalidone-associated neutropenia. West J Med 1982; 136:59-61. Převzato z Micromedexu, 2006.

ZALIN, A.M., HUTCHINSON, C.E., JONG, M., et al: Hyponatraemia during treatment with chlorpropamide and moduretic (amiloride plus hydrochlorothiazide). Br Med J 1984; 289:659-660. Převzato z Micromedexu, 2006.

ZANCHETTI, A., DESCHE, P.: Perindopril: first-line treatment for hypertension. Clin Exp Hypertens - Theory Pract 1989; A11(suppl 2):555-573. Převzato z Micromedexu, 2006.

9. Abstrakt

Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze, Česká republika

Kandidát: Matysová J.

Školitel: Vlček J.

Název rigorózní práce:

Analýza vlivu farmakoterapie na hodnoty Na^+ , K^+ a Cl^- v séru pacientů přijatých na interní kliniku VFN Motol v období 11.4. 2004 až 25.1. 2005

Úvod: Poruchy minerálního hospodářství jsou často se vyskytujícím jevem u pacientů a jejich příčinou může být farmakoterapie a faktory související se zdravotním stavem pacienta.

Cíl: Posoudit klinickou významnost vlivu farmakoterapie na hodnoty Na^+ , K^+ a Cl^- v séru pacientů s přihlédnutím ke zdravotnímu stavu pacienta.

Metodika: Z propouštěcích zpráv 557 pacientů (306 žen, 251 mužů, průměrný věk 71,6 let) byly zaznamenávány biochemické parametry naměřené při přijetí, farmakoterapie předcházející hospitalizaci a onemocnění a zdravotní komplikace pacienta v době přijetí na kliniku. Ke statistickému vyhodnocení závislosti S-Na^+ , S-K^+ , S-Cl^- naměřených u pacientů v souboru na podávaných lécích a příjmové diagnóze jsme užili dvou statistických technik – Multivariate General linear models a Regress trees.

Výsledky: Mediány biochemických parametrů zjištěných při přijetí byly: 141,0 mmol/l Na^+ , 4,4 mmol/l K^+ a 105,0 mmol/l Cl^- . Nejčastější poruchou minerálního hospodářství byla hyperchloremie (28,7 % pacientů), dále pak hyponatremie (17,8 % pacientů) a hypokalemie (13,8 % pacientů). Hypernatremie byla zaznamenána u 10,1 % pacientů, hyperkalemie u 5,5 % pacientů a hypochloremie u 9,6 % pacientů.

Hodnocení vlivu léčiv na jednotlivé S-Na^+ , S-K^+ a S-Cl^- metodou GLM potvrdilo signifikantní vliv kalium šetřících diuretik na hladinu Na^+ (Sig.= 0,015, $\eta^2=0,011$) a na hladinu K^+ (Sig.= 0,002, $\eta^2=0,018$), potvrdilo

statisticky významný vliv kombinace diuretika kalium šetřícího a thiazidového na hladinu Na^+ (Sig.= 0,001, $\eta^2=0,023$) a na hladinu Cl^- (Sig.= 0,002, $\eta^2=0,018$), ne však signifikantní vliv na S-K^+ . Dále byl vyhodnocen statisticky významný vliv derivátů purinu na S-Cl^- (Sig.= 0,026 mmol/l, $\eta^2=0,010$), avšak vliv těchto léčiv na hladiny S-Cl^- v literatuře uváděn není. Jako signifikantní byl dále vyhodnocen vliv thiazidových diuretik na S-Cl^- (Sig.= 0,044, $\eta^2=0,088$). Jako statisticky významný byl vyhodnocen i vliv nízkomolekulárních heparinů na S-Na^+ (Sig.= 0,026, $\eta^2=0,009$), avšak vliv heparinů na S-Na^+ popisován není. Při hodnocení vlivu heparinů na celkovou minerální rovnováhu metodou GLM vliv nebyl prokázán jako signifikantní (Sig.= 0,151, $\eta^2=0,01$). Vliv antianemik na celkovou minerální rovnováhu byl vyhodnocen jako signifikantní (Sig.= 0,035, $\eta^2=0,016$), avšak hodnocení vlivu na jednotlivé S-Na^+ , S-K^+ a S-Cl^- se jako signifikantní neprokázalo.

Při hodnocení vlivu onemocnění a zdravotních komplikací na S-Na^+ , S-K^+ a S-Cl^- metodou GLM bylo vyhodnoceno zvracení jako statisticky významný faktor na změnu hladin všech tří iontů (vliv na S-Na^+ : Sig.= 0,009, $\eta^2=0,030$, vliv na S-K^+ : Sig.= 0,005, $\eta^2=0,034$, vliv na S-Cl^- : Sig.= 0,000, $\eta^2=0,056$). Dále byl vyhodnocen signifikantní vliv jaterní cirhózy na S-Na^+ (Sig.= 0,000, $\eta^2=0,058$) a potvrzuje tak riziko hyponatremie při cirhóze. Snížená funkce ledvin byla vyhodnocena jako statisticky významná na změnu S-Cl^- (Sig.= 0,021, $\eta^2=0,023$).

Metoda Regress trees oproti GLM umožňuje zhodnocení ovlivnění kombinací léků spolu s diagnózami a vybere faktor s nejsilnější vazbou k hladině daného iontu. Na S-Na^+ měla nejsilnější vliv jaterní cirhóza (P-value=0,000), u ostatních pacientů bez cirhózy kombinace thiazidového a kalium šetřícího diuretika (P-value=0,001) a u pacientů i bez této farmakoterapie kalium šetřící diuretika (P-value=0,000). U pacientů užívajících kombinaci thiazidového a kalium šetřícího diuretika je pak dalším faktorem ovlivňujícím natremii dušnost (P-value=0,014). Nejsilnější vliv na S-K^+ měla kalium šetřící diuretika (P-value=0,000) a dále u pacientů s touto terapií je hyperkalemie zhoršena postižením funkce ledvin při zvýšených hladinách urey (P-value=0,006). U ostatních pacientů mělo nejvýraznější vliv zvracení (P-value=0,006) a u pacientů bez této komplikace zvýšené hladiny kreatininu (P-value=0,006). Nejvýznamnějším faktorem na S-Cl^- bylo vyhodnoceno zvracení (P-value=0,001), u pacientů bez této komplikace užívání derivátů purinu (P-value=0,004), u nichž hypochlorémie byla dále prohloubena podáváním kalium šetřících diuretik (P-value=0,004). U pacientů bez komplikace zvracení a bez derivátů purinu mělo signifikantní vliv na S-Cl^- thiazidové a kalium šetřící diuretikum v kombinaci (P-value=0,001).

Závěr: Výsledky dokazují, že poruchy minerálního hospodářství v organismu nejsou ojedinělým jevem. Na jejich vzniku se podílí farmakoterapie a komplikace zdravotního stavu. Často se vyskytující změny hladin iontů v séru při užívání diuretik jsou známým jevem a námi potvrzeným, stejně tak jako riziko hyperkalemie po podávání draselných suplement. Námi zjištěné vztahy mezi změnami hodnot daných iontů v séru a podáváním léků ze skupiny antianemik, heparinu (metodou GLM) a derivátů purinu (metodou GLM a Regress tress) neodpovídají srovnáním s informačními zdroji (Micromedex, AISLP). Počet pacientů však byl malý a konečné závěry tak nelze vyslovit.

10. Abstract

Department of Social and Clinical Pharmacy, Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Czech Republic

Candidate: Matysová J.

Supervisor: Vlček J.

Title of Doctoral Thesis:

Analysis of the effect of pharmacotherapy on serum Na^+ , K^+ , Cl^- in a cohort of patients accepted on the internal clinic of VFN Motol in the term from 11.4. 2004 to 25.1. 2005

Background: The electrolyte imbalance is an effect, which is often measured at patients. Pharmacotherapy and factors connected with health of patients can be a source of these imbalances.

Aim: To consider the clinical significance of the pharmacotherapeutic effect on serum Na^+ , K^+ , Cl^- of patients and to take into consideration of health of a patient.

Methods: Biochemical parameters measured at entrance, pharmacotherapy used by patients before entrance into the hospital and health complications were noted from dismissory reports of 557 patients (306 women, 251 men, mean age 71,6 years). We used two statistical methods– Multivariate General linear models and Regress trees - for the statistical evaluation of dependence of serum Na^+ , K^+ , Cl^- on pharmacotherapy and diagnosis measured at entrance.

Conclusions: Medians of biochemical parameters registered at entrance were: 141,0 mmol/l Na^+ , 4,4 mmol/l K^+ a 105,0 mmol/l Cl^- . The most frequent electrolyte disturbance was hyperchloremia (28,7 % of patients), next hyponatremia (17,8 % of patients) and hypokalemia (13,8 % of patients). Hypernatremia was occurred in 10,1 % of patients, hyperkalemia in 5,5 % of patients and hypochloremia in 9,6 % of patients.

Evaluation of the relationship between drugs and serum Na^+ , K^+ a Cl^- by methods GLM indicated the significant effect of pottasium-sparing diuretics on serum sodium (Sig.= 0,015, $\eta^2=0,011$) and serum pottasium (Sig.= 0,002,

$\eta^2=0,018$), the significant effect of potassium-sparing and thiazide diuretics in a combination on serum sodium (Sig.= 0,001, $\eta^2=0,023$) and on serum chloride (Sig.= 0,002, $\eta^2=0,018$), but not on serum potassium levels. Derivates of purine had the statistical significant effect on the value of serum chloride (Sig.= 0,026 mmol/l, $\eta^2=0,010$), but literary sources don't refer it. Thiazide diuretics had the significant effect on serum chloride levels (Sig.= 0,044, $\eta^2=0,088$). Low molecular weight heparins had the statistical significant effect on serum sodium levels (Sig.= 0,026, $\eta^2=0,009$), but literary sources don't refer this effect. But the effect of low molecular weight heparins on serum Na^+ , K^+ and Cl^- generally didn't evaluate as significant by the method GLM (Sig.= 0,151, $\eta^2=0,01$). Antianemics had the statistical significant effect on serum Na^+ , K^+ and Cl^- generally (Sig.= 0,035, $\eta^2=0,016$), but next evaluation on particular ions didn't prove significant effects.

Vomiting was the statistical significant factor on the change of levels of all three ions (effect on Na^+ : Sig.= 0,009, $\eta^2=0,030$, effect on K^+ : Sig.= 0,005, $\eta^2=0,034$, effect on Cl^- : Sig.= 0,000, $\eta^2=0,056$), if health complications was measured by the method GML. Hepatic cirrhosis was evaluated as significant on serum sodium (Sig.= 0,000, $\eta^2=0,058$). So, hyponatremia is often developed at patients with cirrhosis. Renal insufficiency was evaluated as statistical significant on changes of serum chloride levels (Sig.= 0,021, $\eta^2=0,023$).

Regress trees compered to GLM can evaluate influences of drug combinations with diagnosis together and select a factor with the strongest effect on the level of the concrete ion. Hepatic cirrhosis had the strongest effect on serum sodium (P-value=0,000), potassium-sparing and thiazide diuretics in the combination at patients without cirrhosis (P-value=0,001) and potassium-sparing diuretics at patients without the previous combination and without cirrhosis (P-value=0,000). Breathlessness is the next factor, which influenced serum sodium at patients taking potassium-sparing and thiazide diuretics in the combination (P-value=0,014). Potassium-sparing diuretics had the strongest effect on serum potassium (P-value=0,000) and hyperkalemia was exacerbated by renal insufficiency with elevated blood urea at patients taking these diuretics (P-value=0,006). Vomiting had the most marked effect at other patients (P-value=0,006) and elevated serum creatinine at patients without complication of vomiting (P-value=0,006). Vomiting was evaluated as the most significant factor on serum chloride (P-value=0,001) and derivates of purine at patients without this complication (P-value=0,004), at who hypochloremia was intensified by taking potassium-sparing diuretics (P-value=0,004). Potassium-sparing and thiazide diuretics in the combination had the significant effect on serum chloride at patients without vomiting and derivates of purine (P-value=0,001).

Conclusion: Results demonstrate that the electrolyte imbalance in an organism isn't the rare phenomenon. Pharmacotherapy and health complications participate on the origin these imbalances. Diuretics often invoke changes of serum electrolyte levels, potassium supplements can invoke hyperkalemia. These facts are known and our results confirm it. We found the relationship between changes of certain serum electrolyte levels and taking medications from groups of antianemics, low molecular weight heparins (by methods GLM) and derivatives of purine (by methods GLM and Regress trees). But this finding doesn't correspond to literary sources (Micromedex, AISLP). But the number of patients was small and relationships need further study.